Vergleichende Untersuchungen über die entzündungshemmende Wirkung verschiedener Nebennierenrindenhormone und deren Einfluß auf den Glucose-, Harnsäure- und Fettsäurespiegel beim Haushuhn

Angela Heilmeier

1979

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Krankheiten des Hausgeflügels,
der Zier- und Zoovögel des Fachbereiches
Tiermedizin der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. I. Gylstorff

Vergleichende Untersuchungen über die entzündungshemmende Wirkung verschiedener Nebennierenrindenhormone und deren Einfluß auf den Glucose-, Harnsäure- und Fettsäurespiegel beim Haushuhn

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereiches Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Angela Heilmeier
aus
München

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich

Referent: Prof. Dr. I. Gylstorff
Korreferent: Prof. Dr. U. Lösch

Tag der Promotion: 27. Juli 1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Literatur	3
2.1.	Nebennierenrindenhormone	3
2.1.1.	Regulation der Corticoidsekretion	3
2.1.1.1.	Regulation der Corticoidsekretion beim Säugetier	3
2.1.1.2.	Regulation der Corticoidsekretion beim Vogel	4
2.1.2.	Corticoidkonzentration im Blutplasma des Vogels	5
2.1.3.	Beeinflussung der Corticoidsekretion beim Vogel	6
2.1.4.	Biosynthese der Corticoidhormone	6
2.1.5.	Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung der Corticoidhormone	7
2.2.	Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide auf Protein-,Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel	8
		8
2.2.1.	Allgemeiner Wirkungsmechanismus	8
2.2.2.	Wirkung auf den Proteinstoffwechsel	10
2.2.3.	Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel	12
2.2.4.	Wirkung auf den Fettstoffwechsel	13
2.3.	Kohlenhydratstoffwechsel beim Vogel	15
2.3.1.	Stoffwechselwege der Glucose	15
2.3.2.	Glucosekonzentration im Blut	17
2.3.2.1.	Methoden zur Blutzuckerbestimmung	17
2.3.2.2.	Glucosekonzentration im Plasma des Huhnes	19
2.3.3.	Faktoren, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen	19
2.3.3.1.	Nichthormonelle Faktoren	19
2.3.3.1.1.	Alter	19
2.3.3.1.2.	Geschlecht	19
2.3.3.1.3.	Lichteinfall	21

		Seite
2.3.3.1.4.	Umgebungstemperatur	21
2.3.3.1.5.	Fasten	21
2.3.3.1.6.	Stressfaktoren	22
2.3.3.2.	Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Hormone	22
2.3.3.2.1.	Glucagon	23
2.3.3.2.2.	Insulin	23
2.3.3.2.3.	Katecholamine	24
2.3.3.2.4.	Adrenocorticotropes Hormon	24
2.3.3.2.5.	Nebennierenrindenextrakt	25
2.3.3.2.6.	Corticoidhormone	25
2.4.	Proteinstoffwechsel beim Vogel	29
2.4.1.	Harnsäurestoffwechsel	29
2.4.2.	Harnsäurekonzentration im Blut	32
2.4.2.1.	Methoden zur Harnsäurebestimmung	32
2.4.2.2.	Harnsäurekonzentration im Plasma beim Huhn	33
2.4.3.	Faktoren, die den Harnsäurespiegel im Plasma beeinflussen	33
2.4.3.1.	Alter	35
2.4.3.2.	Geschlecht	35
2.4.3.3.	Reproduktionsstatus	36
2.4.3.4.	Art des Futters	36
2.4.3.5.	Fasten	37
2.4.4.	Wirkung von ACTH und Glucocorticoidhormonen auf den Proteinstoffwechsel	38
2.4.4.1.	Adrenocorticotropes Hormon	38
2.4.4.2.	Glucocorticoide	39
2.5.	Lipidstoffwechsel beim Vogel	42
2.5.1.	Stoffwechselwege der Freien Fettsäuren (FFA)	42
2.5.2.	Konzentration an FFA im Blut	45
2.5.2.1.	Methoden zur Bestimmung der FFA-Konzentration im Plasma	45

		Seite
2.5.2.2.	Konzentration an FFA im Plasma des Huhnes	45
2.5.3.	Faktoren, die die Konzentration an FFA im Plasma beeinflussen	47
2.5.3.1.	Nichthormonelle Faktoren	47
2.5.3.1.1.	Geschlecht, Alter und Legestatus	47
2.5.3.1.2.	Umgebungstemperatur	48
2.5.3.1.3.	Art des Futters	48
2.5.3.1.4.	Fasten	49
2.5.3.1.5.	Stressfaktoren	49
2.5.3.2.	Beeinflussung der FFA-Konzentration im Plasma durch Hormone	50
2.5.3.2.1.	Glucagon	50
2.5.3.2.2.	Insulin	50
2.5.3.2.3.	Katecholamine	51
2.5.3.2.4.	Adrenocorticotropes Hormon	51
2.5.3.2.5.	Glucocorticoide	53
2.6.	Entzüdungshemmung durch Corticoidhormone	55
2.6.1.	Beeinflussung des Entzündungsvorganges durch Glucocorticoide	55
2.6.2.	Methoden zur Auswertung von Antiphlogistica	56
2.6.3.	Vergleich der antiphlogistischen Wirkung verschiedener Corticoidhormone	57
3.	Versuchsdurchführung	59
3.1.	Versuchsanstellung	59
3.1.1.	Versuchstiere	59
3.1.2.	Verwendete Medikamente	59
3.1.3.	Blutentnahme	60
3.1.4.	Versuchsablauf	60
3.2.	Methodischer Teil	65
3.2.1.	Glucosebestimmung	65
3.2.2.	Harnsäurebestimmung	66
3.2.3.	Bestimmung der Freien Fettsäuren	67
3.2.4.	Mathematische Auswertung	67

		Seite
4.	Ergebnisse	68
4.1.	Vorversuch 1	68
4.1.1.	Glucosebestimmung	68
4.1.2.	Harnsäurebestimmung	72
4.1.3.	Bestimmung der FFA	77
4.1.4.	Festlegung der Blutentnahmezeitpunkte für den Hauptversuch A	81
4.2.	Vorversuch 2	82
4.3.	Hauptversuch A	88
4.3.1.	Glucosebestimmung	88
4.3.1.1.	Cortisol	88
4.3.1.2.	Prednisolon	92
4.3.1.3.	Cortison	94
4.3.1.4.	Dexamethason	94
4.3.1.5.	Corticosteronacetat	95
4.3.1.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Glucosebestimmung	95
4.3.2.	Harnsäurebestimmung	96
4.3.2.1.	Cortisol	100
4.3.2.2.	Prednisolon	100
4.3.2.3.	Cortison	102
4.3.2.4.	Dexamethason	103
4.3.2.5.	Corticosteronacetat	103
4.3.2.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Harnsäurebestimmung	104
4.3.3.	Bestimmung der Freien Fettsäuren	105
4.3.3.1.	Cortisol	105
4.3.3.2.	Prednisolon	109
4.3.3.3.	Cortison	109
4.3.3.4.	Dexamethason	110
4.3.3.5.	Corticosteronacetat	111
4.3.3.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Bestimmung der FFA	111
4.3.4.	Untersuchung der entzündungshemmenden Wirkung verschiedener Corticoidhormone	112

		Seite
4.3.4.1.	Cortisol	116
4.3.4.2.	Prednisolon	117
4.3.4.3.	Cortison	117
4.3.4.4.	Dexamethason	118
4.3.4.5.	Corticosteronacetat	119
4.3.4.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse über die entzündungshemmende Wirkung der untersuchten Corticoidhormone	119
5.	Diskussion	122
6.	Zusammenfassung - Summary	136
7.	Literaturverzeichnis	138
8.	Lebenslauf	152

1. Einleitung

Aus Untersuchungen am Säugetier wie auch am Vogel ist bekannt, daß die Nebennierenrindenhormone u.a. den Kohlenhydrat-, Protein-, Fett- und Mineralstoffwechsel beeinflussen. Die Entdeckung der antiphlogistischen, antiallergischen und immunsuppresiven Wirkung der Glucocorticoide führte zum weltweiten Einsatz dieser Hormone bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen. Auch zur Behandlung verschiedener Vogelkrankheiten werden heute Nebennierenrinden (NNR) Hormone empfohlen (EBERT 1978), während andererseits auch negative Erfahrungen vorliegen. Die Wirkung, die diese Hormone auf den Vogelorganismus ausüben, ist noch bei weitem nicht so eingehend untersucht worden, wie dies beim Säuger bzw. Menschen der Fall ist. So gibt es beispielsweise eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen ein Vergleich der jeweiligen Wirkungsstärke verschiedener NNR-Hormone beim Säugetier bzw. Menschen durchgeführt wird; dagegen wurden Untersuchungen dieser Art am Vogel bisher nur in geringer Anzahl unternommen. Da die anatomischen und vor allem physiologischen Verhältnisse des Vogels sehr stark von denen beim Säugetier abweichen, z.B. Regelmechanismen zur Steuerung der Corticoidsekretion oder das Muster der physiologisch sezernierten Steroide, können die am Säugetier gewonnenen Kenntnisse nicht auf den Vogel übertragen werden.

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung verschiedener NNR-Hormone auf Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel beim Huhn untersucht werden. Als Meßgrößen dienen dazu die Verände-

rungen des Plasmagehaltes an Glucose, Harnsäure und an freien Fettsäuren nach der intramuskulären Verabreichung verschiedener NNR-Hormone. Ferner soll überprüft werden, inwieweit die, bei Säugetieren nachgewiesene entzündungshemmende Wirkung einiger Corticoidhormone auch beim Huhn festgestellt werden kann. Anhand der Versuchsergebnisse soll ein Vergleich der untersuchten NNR-Hormone bezüglich ihrer Wirkung beim Huhn durchgeführt werden.

2. Literatur

2.1. Nebennierenrindenhormone

2.1.1. Regulation der Corticoidsekretion

Die Bildung und Sekretion der Nebennierenrindenhormone untersteht einem komplizierten Regelkreis, an dessen Funktion das Zwischenhirn, die Hypophyse und die Nebennieren beteiligt sind. Die Regulationsmechanismen unterscheiden sich, je nachdem, ob es sich um die, vorwiegend den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussenden Glucocorticoide handelt, oder um die überwiegend auf den Elektrolythaushalt einwirkenden Mineralocorticoide.

2.1.1.1. Regulation der Corticoidsekretion beim Säugetier

Nach heutigen Vorstellungen verläuft die Steuerung der Glucocorticoidsekretion beim Säugetier folgendermaßen:
Das im Hypophysenvorderlappen (HVL) gebildete Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) fördert die Bildung und Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone. Die Produktion des ACTH scheint kontinuierlich abzulaufen, seine Freisetzung aus dem HVL wird dagegen vorwiegend von zwei Faktoren beeinflußt. Zum einen wirkt der Glucocorticoidgehalt des peripheren Blutes nach Art eines Feed-back-Mechanismus auf die ACTH Biosynthese und Freisetzung ein. Hohe Glucocorticoidgehalte im peripheren Blut üben eine hemmende Wirkung auf das Zwischenhirn bzw. den HVL aus, niedrige

Hormonkonzentrationen wirken entgegengesetzt. Zum anderen können Umwelteinflüsse wie z.B. Kälte oder Streßfaktoren durch direkte Wirkung auf Hirnrinde und Hypothalamus zusätzlich wirksam werden und eine vermehrte ACTH-Ausschüttung veranlassen. Dabei werden die, im Hypothalamus ankommenden neuralen Reize in einen neuro-humoralen Faktor, den sogenannten Corticotropin-Releasing Faktor (CRF) umgesetzt, der über das Pfortadersystem in den HVL gelangt und dort die ACTH-Freisetzung veranlaßt. Das ACTH erreicht die Nebenniere über den Blutweg und führt dort zur vermehrten Hydroxylierung der Steroide sowie der vermehrten Abgabe von Glucocorticoidhormonen an das Blut (SCHWARZ et al. 1966).

2.1.1.2. Regulation der Corticoidsekretion beim Vogel

Auch beim Vogel beeinflußt die Hypophyse die Corticoidsekretion der Nebennieren. Dies konnten RESKO et al. (1964) nachweisen, als sie nach der Injektion von lyophilisiertem Hühner HVL-Extrakt einen Anstieg der Corticosteronkonzentration um das 3-fache im venösen Nebennierenblut fanden. Die Injektion von Säugetier-ACTH in Vögel erzeugte ebenfalls einen significanten Anstieg der Corticosteronkonzentration im Plasma (FRANKEL 1970, BUCKLAND et al. 1974, NIR et al. 1975). Wie beim Säugetier, ist auch beim Vogel eine Beeinflussung der Steroidsekretion durch äußere Einflüsse im Rahmen eines Streßgeschehens möglich. Nach Einwirkung verschiedener Streßfaktoren, wie Hitze- oder Kälteaussetzung, Wasserentzug und chirurgischen Eingriffen, wurde eine Erhöhung des

Corticoidspiegels im peripheren Blut festgestellt (BUCKLAND et al. 1974, NIR et al. 1975, SALEH/JAKSCH 1977).
Dagegen unterscheidet sich das Verhalten von Säugetier und Vogel nach Hypophysektomie erheblich. Während nach Entfernung der Hypophyse beim Säugetier die NNR die Steroidproduktion einstellt und der Involution anheimfällt, ist dies beim Vogel nicht der Fall; der Corticoidgehalt im peripheren Blut verringert sich lediglich (FRANKEL et al. 1967b).
Wird auf das hypophysektomierte Tier zusätzlich Streß ausgeübt, so reagieren die Tiere mit Gewichtszunahme der Nebennieren und erhöhter Steroidsekretion (FRANKEL et al. 1967b).
Als Erklärung für dieses Phänomen nimmt man an, daß entweder die NNR beim Vogel wesentlich stärker autonom ist, oder von einem anderen, "höheren Zentrum" aus, reguliert wird (SIEGEL 1971).
Nach Untersuchungen von SALEM et al. (1970a,b) scheint das übergeordnete Zentrum im Hypothalamus zu liegen. Dort konnten sie eine, dem CRF beim Säugetier entsprechende Substanz mit ACTH-releasing Aktivität nachweisen, sowie eine Substanz, die selbst ACTH ähnliche Aktivität entfaltet.

2.1.2. Corticoidkonzentration im Blutplasma des Vogels

Corticosteron und Aldosteron sind die wichtigsten vom NNR-Gewebe der Vögel produzierten Steroide (STURKIE 1978). Beim Huhn beträgt die Corticosteronkonzentration im Nebennierenvenen-

blut nach FRANKEL et al. (1967a) 7,7 ± 0,5 µg/ 100 ml, bzw. nach TAYLOR (1970) 6,6 ± 1,5 µg/ 100 ml. BUCKLAND et al. (1974) wiesen bei 39 Tage alten Hühnern einen Corticoidspiegel von 6,77 ng/ml im peripheren Plasma nach. Sie stellten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede fest; 77,0 ± 11,1 % der mit der Kompetitiven Protein Bindungsmethode (CPB) gefundenen Corticoide waren Corticosteron.
Im Plasma liegen nur geringe Mengen an Steroiden in frei circulierender Form vor; etwa 90% sind an Serumproteine gebunden (SIEGEL 1971).

2.1.3. Beeinflussung der Corticoidsekretion beim Vogel.

Die Corticosteronproduktion unterliegt beim Haushuhn einem Tagesrhythmus (EL-HALAWANI et al. 1973). Daneben beeinflussen auch endogene Faktoren, wie Rasse und Alter, sowie Umwelteinflüsse wie Temperatur und Jahreszeit den Plasmacorticosterongehalt (SIEGEL 1971).

2.1.4. Biosynthese der Corticoidhormone.

Nach SANDOR (1972) ist als Ausgangssubstanz für die Corticosteronbiosynthese beim Vogel die aktivierte Essigsäure anzusehen. Auch beim Säugetier geht die Steroidhormonbiosynthese von Acetyl-CoA aus. Über die Intermediärprodukte Cholesterol und Pregnenolon entsteht Progesteron (TRÄGER 1977). Im Unterschied zum Säugetier wird aber vom Vogel ein großer Teil des gebildeten Progesterons zu

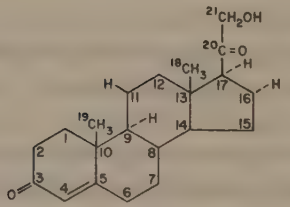
11 β-Hydroxyprogesteron hydroxyliert, so daß die Corticosteronbildung sowohl über Desoxycorticosteron (DOC) als Zwischenprodukt, als auch über β-Hydroxyprogesteron eine wichtige Rolle spielt (SANDOR 1972).

2.1.5. Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung der Corticoidhormone

Für alle Corticosteroide ist die Transverknüpfung der Ringe B und C sowie C und D kennzeichnend. Die glucocorticoide Wirkung ist abhängig von der Ketogruppe am C-3, einer Doppelbindung zwischen C-4 und C-5, einer Ketolseitenkette am C-17, und einer Hydroxyl- oder Ketogruppe am C-11. Sie wird verstärkt durch eine Hydroxylgruppe am C-17 in α-Stellung (FORTH et al. 1977). Auffällig ist ferner die allgemeine Wirkungssteigerung durch Einführung des Fluors am C-9. Eine spezifische Steigerung, besonders der antiphlogistischen Wirkung, erfahren die Glucocorticoide durch Substituierung am C-6 bzw. C-16. Gleichzeitig wird die Mineralocorticoidwirkung bei diesen Präparaten stark geschwächt (JUNKMANN 1961).
Die folgende Abbildung (Abbildung 1 nach STEELE 1975) zeigt die chemische Struktur von DOC; darunter eine Tabelle (Tabelle 1 nach STEELE 1975) aus der die strukturellen Modifikationen einiger anderer NNR-Steroide gegenüber DOC ersichtlich sind.

Abbildung 1: Grundstruktur von DOC

gepunktete Linie: α -Stellung
ausgezogene Linie: β -Stellung



2.2. Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide auf Protein-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

2.2.1. Allgemeiner Wirkungsmechanismus

Glucocorticoidhormone besitzen nach KRÖNER/ STAIB (1967) zwei voneinander unabhängige Angriffspunkte:
sie bewirken 1) eine Induktion von Enzymen in der Leber
2) eine Abnahme des Glucoseverbrauches und eine Hemmung der Proteinbiosynthese in der Peripherie.

Unter Enzyminduktion ist die vermehrte Bildung von Enzymen infolge einer Genaktivierung zu verstehen. Glucocorticoide aktivieren die DNS-abhängige RNS-Polymerase; dadurch wird vermehrt

Tabelle 1: Strukturelle Modifikationen verschiedener NNR-Steroide im Vergleich zu DOC.

Glucocorticoid	Modifikation der Grundstruktur
a) 11-Dehydrocorticosteron	11-Keto
b) Corticosteron	11β-Hydroxy
c) Cortison	11-Keto, 17α-hydroxy
d) Cortisol (Hydrocortison)	11β-Hydroxy, 17α-hydroxy
e) Prednisolon	$\Delta^{1,2}$-11β-hydroxy, 17α-hydroxy *
f) Triamcinolon	$\Delta^{1,2}$-11β-hydroxy, 17α-hydroxy, 16α-hydroxy, 9α-fluoro *
g) Dexamethason	$\Delta^{1,2}$-11β-hydroxy, 17α-hydroxy, 16α-methyl, 9α-fluoro*

* $\Delta^{1,2}$ bedeutet eine zusätzliche Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 in Ring A.

messenger-RNS gebildet. Die messenger-RNS ermöglicht nun im Zytoplasma in Verbindung mit den Ribosomen die Synthese spezifischer Proteine. Dabei induzieren Glucocorticoidhormone in der Leber vor allem die zur Gluconeogenese benötigten Enzyme, sowie Enzyme, die am Ab- und Umbau von Aminosäuren beteiligt sind (KRÖNER/STAIB 1967).
In der Peripherie reduzieren Glucocorticoide den Glucoseverbrauch im Fettgewebe (MUNCK/KORITZ 1962, KRÖNER/STAIB 1967), im lymphatischen Gewebe und im Bindegewebe (KRÖNER/STAIB 1967). Gleichzeitig reduzieren sie die Proteinsynthese in denselben Geweben und im Muskel. Außerdem wurde eine Freisetzung von freien Fettsäuren im Fettgewebe unter Cortisol festgestellt (KRÖNER/STAIB 1967). Nach KRÖNER/STAIB (1967) spricht vieles dafür, daß die primäre Wirkung der Glucocorticoide in der Peripherie des Organismus nach dem gleichen Mechanismus abläuft, wie in der Leber, nur, daß hier am Anfang derselben statt einer Aktivierung eine Hemmung der Enzymaktivität steht.

2.2.2. Wirkung auf den Proteinstoffwechsel.

INGLE (1949) verabreichte im Wachstum befindlichen Ratten Cortison. Er stellte Gewichtsverlust und erhöhte Stickstoff (N)-Ausscheidung bei den Versuchstieren fest. Cortison führte dazu, die Stickstoffretention bei Tieren mit negativer, sowie bei Tieren mit positiver N-Bilanz zu hemmen. SILBER und PORTER (1953) sowie GOODLAD und MUNROE (1959) stellten ebenfalls fest, daß Glucocorticoide die N-Retention bei der

Ratte hemmen.
Beim Huhn wiesen unter anderen DULIN (1956) und ADAMS (1968) Wachstumsverminderung bzw. Abnahme des Körpergewichtes nach Glucocorticoidverabreichung nach.

Nach Untersuchungen von DOUGHERTY/WHITE (1945), MAKMAN et al. (1967) und WHITE (1949) verursachen Corticoidhormone eine Involution von lymphoidem Gewebe. Diese setzt sehr bald nach der Glucocorticoidverabreichung ein. In diesem Zusammenhang werden große Mengen an Protein frei, die zu der erhöhten Stickstoffausscheidung beitragen.
Im peripheren Gewebe verursachen Glucocorticoide, wie bereits erwähnt, eine Hemmung der Proteinbiosynthese (KRÖNER/STAIB 1967); die katabole Wirkung zeigt sich vor allem an der Muskulatur, der Haut und dem Skelett (FORTH et al. 1977, TRÄGER 1977).
Als Folge des antianabolen Effektes der Glucocorticoide, sowie bedingt durch den Abbau lymphoiden Gewebes nimmt die Konzentration an freien Aminosäuren im Blut zu. Die Leber ist, infolge der bereits erwähnten, vermehrten Synthese und Aktivitätserhöhung von Enzymen, die am Aminosäure Ab- und Umbau beteiligt sind, in erhöhtem Umfang zur Aufnahme und Verarbeitung von Aminosäuren befähigt (TRÄGER 1977). Der beim Aminosäureabbau freiwerdende α-Aminostickstoff wird zu Harnstoff bzw. Harnsäure abgebaut und ausgeschieden. Das Kohlenstoffskelett der Aminosäuren wird z.T. zum Aufbau von Glucose und Glycogen verwendet (TRÄGER 1977).

2.2.3. Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Die Gluconeogenese befähigt den Organismus, aus Nichtkohlenhydraten Glucose zu bilden. Als Substrate kommen glucoplastische Aminosäuren aus dem Proteinabbau, die Metabolite des Citratcyclus, Lactat, Pyruvat, Glycerin und ungeradzahlige Fettsäuren, die bei ihrem Abbau Propionsäure bilden, in Frage (BUDDEKE 1971). Nach TRÄGER (1977) beeinflussen die Corticoidhormone die Gluconeogenese an vier Punkten. Sie aktivieren die Enzyme Pyruvatcarboxylase, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, Fructose 1-6-diphosphat-Phosphohydrolase sowie die Glucose-6-Phosphatase.
MANGNALL/BARTLEY (1973) untersuchten die Aktivitäten verschiedener Leberenzyme nach Verabreichung von Corticolsuspensionen beim Huhn. Sie fanden ebenfalls den stärksten Effekt bei den Enzymen, die an der Gluconeogenese beteiligt sind. Vor allem die Enzyme Pyruvatcarboxylase und Phosphoenolpyruvat (PEP)-Carboxykinase zeigten deutliche Aktivitätsanstiege (MANGNALL/BARTLEY 1973).
Das auf dem Weg der Gluconeogenese gebildete Glucose-6-Phosphat dient z.T. zum Aufbau von Glycogen, das vor allem in der Leber deponiert wird; daneben wird aber auch freie Glucose ans Blut abgegeben. Da der oxydative Endabbau der Glucose sowie die Glucoseutilisation in den peripheren Organen gehemmt ist, steigt der Blutglucosespiegel an (BUDDEKE 1971).

2.2.4. Wirkung auf den Fettstoffwechsel

SHAFIR et al. (1960) und GOODMAN/KNOBIL (1961) stellten fest, daß die Hypophyse sowie die Nebennieren einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel bei der Ratte ausüben. Katecholamine erhöhen bei Ratten die Konzentration an freien Fettsäuren (FFA) im Plasma. Wurden bei Ratten die Nebennieren entfernt, so war die Konzentrationserhöhung der FFA im Plasma nach Katecholamingabe geschwächt (SHAFIR et al. 1960). GOODMAN/KNOBIL (1961) fanden, daß die Konzentrationserhöhung an FFA, die bei Ratten im Hungerzustand normalerweise auftritt, nach Entfernung der Nebennieren verringert war. Gaben sie den adrenalektomierten, hungernden Tieren dagegen Glucocorticoide, so erhöhte sich die Konzentration an FFA im Plasma wieder.

NAGRA/MEYER (1963) untersuchten die Wirkungsweise von Corticoidhormonen auf den Lipidstoffwechsel beim Huhn. Sie stellten dabei fest, daß mit Corticosteron behandelte Hühner radioaktiv markierten Glucosekohlenstoff um 13 % weniger in Protein, um 25 % weniger in andere Körperbestandteile, dafür aber um 39 % mehr in Lipide umwandelten, als nichtbehandelte Kontrolltiere. Der größte Teil des radioaktiv markierten Kohlenstoffes befand sich in dem Anteil der Gesamtlipidfraktion, die die freien Fettsäuren enthielt. Nach NAGRA/MEYER (1963) wird durch Corticosteron die Fettsäurebiosynthese beschleunigt. Die Untersucher vermuteten, daß die NNR-Steroide, ähnlich wie beim Säugetier, den vermehrten Ausstoß von Insulin veranlassen, welches dann die Fettsäurebiosynthese fördert. Da Insulin

beim Vogel aber einen geringeren Effekt auf die Fettsäurebiosynthese hat, als beim Säugetier, erschien dieser Wirkungsmechanismus später unwahrscheinlich (NAGRA 1965).

FAIN et al. (1963) inkubierten Fettgewebe in Gegenwart von Glucose. Die Zugabe von Corticosteron und Dexamethason führte zur Beschleunigung der Freisetzung von FFA. Der Effekt der Glucocorticoide war spezifisch, da DOC, auch in hohen Konzentrationen, und 2α-methyl-Cortison inaktiv bezüglich der FFA-Freisetzung waren. FAIN et al. (1963) vermuteten folgenden Zusammenhang zwischen der Wirkung von Glucocorticoiden auf den Kohlenhydratstoffwechsel und ihrer Förderung der FFA-Freisetzung: Da Glucocorticoide den Transport von Glucose in die Zellen hemmen, steht intracellulär weniger α-Glycerophosphat zur Fettsäurenreveresterung zur Verfügung und es kommt zur vermehrten Freisetzung von FFA ins Plasma.
Da die lipolytische Wirkung von Glucocorticoiden auch in Abwesenheit von Glucose gesehen wird (FAIN et al. 1965), können sie die FFA-Freisetzung auf mindestens zwei Wegen erhöhen (FAIN et al. 1963, 1965). Zum einen auf Grund der reduzierten Reveresterung über die Hemmung des Glucosestoffwechsels, zum anderen über einen, vom Glucosestoffwechsel unabhängigen Effekt. Beide Mechanismen haben 1-2 Stunden Verzögerungszeit und scheinen in Verbindung mit der RNA- und Proteinbiosynthese zu stehen (FAIN et al. 1963, 1965).

Untersuchungen von MANGNALL/BARTLEY (1973) deuten auf einen solchen, vom Glucosestoffwechsel unabhängigen Effekt hin. MANGNALL/BARTLEY (1973)verfolgten die Wirkung von Cortisolsuspensionen beim Huhn und stellten dabei fest, daß Cortisol die Leberzellgröße und den Leberzellfettgehalt vermehrt. Enzyme, die wahrscheinlich an der Fettsäurenverlängerung und an der Produktion von Phospholipiden beteiligt sind (Phosphofruktokinase (PFK), Malatdehydrogenase, Glutaminsäuredehydrogenase) zeigten Aktivitätserhöhung nach der Verabreichung von Cortisol. Nach MANGNALL/BARTLEY (1973) kommt als Ursache der vermehrten Fettablagerung in der Leber der Versuchstiere entweder eine vermehrte Fettsäuresynthese, oder die vermehrte Speicherung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe in Frage. Der durch die Glucocorticoide bedingte Anstieg an FFA im Plasma fördert seinerseits die Gluconeogenese. Die FFA hemmen das Schrittmacherenzym der Fettsäurebiosynthese, die Acetyl-CoA-Carboxylase. Daraus resultiert ein Anstau des nicht verbrauchten Acetyl-CoA sowie von Phosphoenolpyruvat, die nun vermehrt in die Gluconeogenese einfließen (TRÄGER 1977).

2.3. Kohlenhydratstoffwechsel beim Vogel

2.3.1. Stoffwechselwege der Glucose

Nach STURKIE (1978) existieren und funktionieren beim Vogel mit großer Wahrscheinlichkeit dieselben glycogenetischen, glycogenolytischen und glycolytischen Stoffwechselwege wie beim Säugetier. Auch im Vogelorganismus kommen Kohlen-

hydrate u.a. in Form von Glycogen und als freie Zucker vor.

Glycogen ist ein aus Glucose aufgebautes Polysaccharid und dient, da es osmotisch nahezu inaktiv ist, als Speicherform der Kohlenhydrate im Organismus. Beim Vogel kommen Glycogendepots vor allem in der Leber und im weißen Muskelgewebe vor.(STURKIE 1978).
Den, in den Depots vorhandenen Glycogenreserven des Körpers stehen die unmittelbar zur Energiegewinnung verfügbaren, mit dem Blutkreislauf zirkulierenden freien Zucker gegenüber.
Den größten Anteil unter den freien Zuckern nimmt die D-Glucose mit 180-240 mg/100 ml ein. Daneben wurde D-Fructose (1-3 mg/100 ml) und D-Galactose (weniger als 1 mg/100 ml) gefunden. Die freien Zucker sind zu über 90 % im Plasma enthalten. Vogelerythrozyten enthalten im Gegensatz zum Säugetier so gut wie keine Kohlenhydrate (TAPPER/KARE 1960, STURKIE 1978).

Das wichtigste Kontrollorgan bezüglich der Glucosehomöostase ist die Leber. Bei Nahrungsüberschüssen wird Glucose aus dem Blut entnommen und zu Glycogen aufgebaut und gespeichert. Bei Glucosebedarf liefert die Leber wieder freie Glucose. Dabei stehen ihr mehrere Quellen zur Verfügung. Die in der Nahrung enthaltenen Kohlenhydrate werden nach der Aufspaltung in Zucker und Stärke im Verdauungskanal zu Monosacchariden abgebaut und über die Pfortader zur Leber transportiert.
Die Leber kann aber auch endogen Glucose bilden, indem sie die Glycogendepots im Muskelgewebe und z.T. auch die der Leber abbaut.

Auch die Neubildung von Glucose aus Nichtkohlenhydraten ist auf dem Weg der Gluconeogenese möglich. Bei fleischfressenden Vögeln und bei Hungerzuständen bildet die Gluconeogenese den wichtigsten Mechanismus, um genügend Glucose bereitzustellen. Wird Glucose zur Energiegewinnung benötigt, so erfolgt zunächst der Abbau über den Emden-Meyerhofweg bis zum Pyruvat. Bei Sauerstoffmangel wird Pyruvat anaerob zu Lactat abgebaut, steht dagegen genügend Sauerstoff zur Verfügung, so erfolgt der oxydative Endabbau über den Citratzyclus zu CO_2 und H_2O. Ein alternativer oxydativer Abbauweg ist über den Pentosephosphatweg möglich, bei dem CO_2, Hexose- und Triosephosphate gebildet werden. Beim erwachsenen Vogel soll dieser Abbauweg allerdings eine wesentlich geringere Rolle spielen, als beim Säugetier (STURKIE 1978).

2.3.2. Glucosekonzentration im Blut

2.3.2.1. Methoden zur Blutzuckerbestimmung

Zur Messung der Blutzuckerkonzentration wurden verschiedene Methoden erarbeitet. Einen Überblick über die gebräuchlichsten gibt die folgende Aufstellung (nach PSCHYREMBEL 1975):

Methode	Prinzip
Pikrinsäuremethode (Crescelius-Seifert)	Visuelle Kolorimetrie
Ferrizyanidmethode (Hagedorn-Jensen)	Titrimetrie (Jodometrie)
Glucoseoxydase (GOD)-Peroxydase-(POD)methode	Photometrie
Hexokinasemethode	Photometrie (UV)
o—Toluidinmethode	Photometrie

Bei den früher üblichen Reduktionsproben (Crescelius-Seifert, Hagedorn-Jensen), die auf der reduzierenden Wirkung der Zucker beruhen, werden neben der sogenannten "wahren Glucose" auch andere reduzierende Stoffe im Blut (z.B. Askorbinsäure, Glucuronsäure) als sog. Restreduktion miterfaßt.
Bei den enzymatischen, spezifischen Methoden (GOD-Methode, Hexokinasemethode) wird dagegen nur die sog. "wahre Glucose" erfaßt. Man bedient sich bei den enzymatischen Methoden der großen Substratspezifität zuckerumsetzender Enzyme, die selektiv und quantitativ ausschließlich Glucose umsetzen. Mit Hilfe von Indikatorreaktionen wird dieser Vorgang sichtbar und gleichzeitig photometrisch meßbar gemacht.
Das Prinzip der Toluidinmethode besteht darin, daß Aldohexosen mit o-Toluidin in Eisessig unter Bildung eines blaugrünen Farbstoffes reagieren. Die der Glucosekonzentration proportionale Farbtiefe kann photometrisch gemessen werden.

Nach LIETSCH (1963) ist die Methode der enzymatischen Blutzuckerbestimmung mit GOD auf Grund der Spezifität für D-Glucose beim Huhn zu empfehlen.

2.3.2.2. Glucosekonzentration im Plasma des Huhnes

In der folgenden Tabelle 2 sind einige, in der Literatur gefundene Werte für die Blutglucosekonzentration beim Huhn zusammengestellt.

2.3.3. Faktoren, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen

2.3.3.1. Nichthormonelle Faktoren

2.3.3.1.1. Alter

Das frischgeschlüpfte Küken weist nach STURKIE (1978) einen Blutzuckerspiegel von 160-180 mg% auf. Die Glucosekonzentration steigt dann mehrere Wochen lang an, bis im Alter von 2 Monaten ein für das erwachsene Huhn geltender Wert von 200-240 mg% erreicht ist.

2.3.3.1.2. Geschlecht

Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es bezüglich des Blutzuckerspiegels beim Huhn nach TAPPER/KARE (1956) nicht. Bei Glucosemessungen im Vollblut täuscht die, bei männlichen Tieren höhere Zellkonzentration einen niedrigeren Blut-

Tabelle 2: Glucosekonzentration im Plasma beim Huhn

Tier-anzahl	$\bar{x} \pm s$ [mg%]	Max./Min. [mg%]	männl.(♂) weibl.(♀)	Alter	Broiler (B) Leghorn (L)	Autor	Methode
5	285 ± 17		♀	6 Wochen		LANGSLOW et al.1970	GOD-Methode
16		136-280	♀	Erwachsen	L	SCHÜKRO 1974	GOD-Methode
12	233,1 ± 4,38		♀	Erwachsen	L	TAPPER/ KARE 1956	Reduktions-methode
12	247	212-308	♀	Erwachsen	L	HEALD et al. 1965	GOD-Methode
5	281 ± 12		♂	6 Wochen		LANGSLOW et al.1970	GOD-Methode
8-12	255 ± 8,7		♂	9 Wochen	B	BRANGANZA et al.1973	Reduktions-Methode
6	242 ± 10,5		♂	4 1/2 Monate	L	TAPPER/ KARE 1960	Reduktions-Methode
57	187 ± 3,5		♂	3 Monate	L	SLESINGER 1969	o-Toluidin-methode

zuckergehalt vor. Bei Messungen im Plasma weisen männliche und weibliche Tiere dagegen gleiche Werte auf (TAPPER/KARE 1956).

2.3.3.1.3. Lichteinfall

SMITH (1972) konnte einen Zusammenhang zwischen Lichteinfall und Blutzuckergehalt feststellen. Wurden Hühner rhythmisch wechselnder Beleuchtung ausgesetzt, so trat in Zusammenhang mit dem Lichteinfall auch eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels ein (SMITH 1972).

2.3.3.1.4. Umgebungstemperatur

Auch die Umgebungstemperatur beeinflußt den Blutzuckergehalt beim Huhn. Bei Kälte sinkt nach STURKIE (1978) der Plasmaglucosespiegel ab.

2.3.3.1.5. Fasten

HAZELWOOD/LORENZ (1959) und LANGSLOW et al. (1970) fanden, daß bei Hühnern nach mehrtägigem Fasten der Blutzuckerspiegel zunächst absinkt, einige Tage später aber wieder ansteigt, bevor es zum endgültigen Absinken kommt. Auch Leber-, Herz- und Muskelglycogengehalt unterliegen beim Fasten starken Schwankungen (HAZELWOOD/LORENZ 1959, LANGSLOW et al. 1970).

2.3.3.1.6. Streßfaktoren

Mehrere Untersucher berichten über eine Beeinflussung des Blutglucosespiegels infolge von Manipulationen am Versuchstier, die nach FREEMAN (1971) beim Huhn zu den sogenannten Streßfaktoren zählen.
SALEH/JAKSCH (1977) beobachteten nach dem Einwirken von Hitzestreß beim Huhn eine Senkung des Blutglucosespiegels; nach Bewegungsstreß erhöhte sich der Glucosegehalt des Plasmas. Eine Erhöhung der Plasmaglucosekonzentration nach Eintauchen in kaltes Wasser fanden NIR et al. (1975) beim Huhn.
Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von CULBERT/WELLS (1975), die nach der Einwirkung verschiedener Streßfaktoren, wie chirurgischen Eingriffen, Einfangen aufgeregter Tiere, deren Herzschlag erheblich gesteigert war, keine Veränderung der Glucosekonzentration im Plasma beim Huhn feststellen konnten. Auch BRAGANZA et al. (1973) konnten nach Einwirkung von Hitzestreß und Streß durch Blutentnahme beim Huhn keine Veränderung des Plasmaglucosegehaltes feststellen.

2.3.3.2. Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Hormone

Eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels wurde beim Huhn durch die Hormone Glucagon, Insulin, durch Katecholamine und Glucocorticoide erzielt.

2.3.3.2.1. Glucagon

Verschiedene Untersucher konnten durch Glucagoninjektionen eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels beim Vogel bewirken (HEALD et al. 1965, GRANDE 1968, GRANDE/PRIGGE 1970, LANGSLOW et al. 1970)

Glucagon bewirkt beim Vogel eine Steigerung der Gluconeogenese und fördert den Abbau von Depotlipiden zugunsten der Blutzuckerbildung (STURKIE 1978).

2.3.3.2.2. Insulin

Insulin bewirkt beim Säugetier eine Senkung des normalen oder erhöhten Blutzuckerspiegels. Es erhöht die Zellpermeabilität und fördert dadurch die Aufnahme der Monosaccharide in die Zellen. Durch Aktivitätserhöhung bestimmter Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels wird Glucose vermehrt abgebaut oder zu Glycogen umgewandelt (BUDDEKE 1971).
Auch beim Vogel führten Insulininjektionen zum Absinken des Blutglucosespiegels (HEALD et al. 1965, LEPKOVSKY et al. 1967, LANGSLOW et al. 1970, NIR/LEVY 1973). Die Aktivität verschiedener Enzyme, die die Gluconeogenese fördern wird nach STURKIE (1978) beim Vogel durch Insulin stark gehemmt, während die Glycogensynthese gefördert wird.

2.3.3.2.3. Katecholamine

LANGSLOW et al. (1970) konnten nachweisen, daß auch Katecholamine beim Huhn die Konzentration von Glucose und Lactat im Blut erhöhen.

2.3.3.2.4. Adrenocorticotropes Hormon

Durch Injektion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) ist es möglich, das Nebennierenrindengewebe des Vogels zu stimulieren. Die Aktivitätserhöhung drückt sich in Gewichtszunahme des Organes (GLICK 1966, URIST/DEUTSCH 1960, NIR et al. 1975), Hypertrophie (STAMMLER et al. 1954, BROWN et al. 1958, KONDICS 1965) und Abnahme des Lipidgehaltes in den steroidhormonproduzierenden Zellen (KONDICS 1965) aus. Als Folge der vermehrten Hormonproduktion erhöht sich der Corticoidhormongehalt im Plasma (SIEGEL/SIEGEL 1966, FRANKEL 1970, TAYLOR 1970, NIR et al. 1975, CULBERT/WELLS 1975, SALEH/JAKSCH 1977). NIR et al. (1975) und SALEH/JAKSCH (1977) erzielten nach Injektion von ACTH Plasmacorticosteronwerte beim Huhn, die um das 5-7 -fache über dem Ausgangswert lagen.
Nach STURKIE (1978) sind alle gluconeogenetischen und glycogenen Wirkungen, die nach Injektion von ACTH auftreten, auf die vermehrte Ausschüttung von Corticosteron aus der NNR zurückzuführen. Messungen des Blutzuckergehaltes nach Verabreichung von ACTH führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Untersucher konnten nur geringfügige, bzw. keine Veränderungen des Glucosespiegels im Blut nach ACTH-Verabreichung feststellen (STAMMLER et al. 1954, URIST/DEUTSCH

1960, SALEH/JAKSCH 1977).
SIEGEL/BEANE (1961) erzeugten durch Injektion von Depot-ACTH bei 46 Tage alten Hähnchen 12 Stunden p.inj. nur eine milde Hyperglycämie. Einen deutlichen Anstieg des Blutzuckerspiegels nach Verabreichung von ACTH stellten dagegen HEALD et al. (1965), BELL (1961), SCHÜKRO (1974), NIR et al. (1975) und CULBERT/WELLS (1975) fest. Die Untersucher verwendeten sowohl sofortwirksames (HEALD et al. 1965, CULBERT/WELLS 1975, NIR et al. 1975) als auch Depot-ACTH (BELL 1961, HEALD et al. 1965, CULBERT/WELLS 1975).
Nach CULBERT/WELLS (1975) steigt der Glucosespiegel im Plasma nach ACTH-Verabreichung langsamer an, als der Corticosteronspiegel und bleibt noch längere Zeit erhöht, wenn der Corticosteronspiegel im Blut bereits wieder abfällt.

2.3.3.2.5. Nebennierenrindenextrakt

Bereits RIDDLE (1937), GOLDEN/LONG (1942), STAMMLER/PICK (1950) und STAMMLER (1952)konnten nach der Verabreichung von Hühnernebennierenextrakt eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels beim Vogel nachweisen. Erst die Anwendung spezifischer Corticoidhormone ermöglichte es aber, Wirkungsunterschiede zwischen den einzelnen NNR-Hormonen beim Vogel festzustellen.

2.3.3.2.6. Corticoidhormone

Desoxycorticosteronacetat (DCA) vermag ebenso wie Cortisonacetat bei adrenalektomierten Hühnern den normalen Blutglucosespiegel aufrechtzuerhalten.

BROWN et al. (1958b) fanden bei adrenalektomierten Hühnern, daß sich kurz vor dem Tod der Tiere ihr Blutzuckerspiegel erniedrigte. Nach Verabreichung von DCA (4mg/kg/Tg) bzw. Cortisonacetat (10mg/kg/Tg) konnten die Tiere dagegen am Leben erhalten werden, wobei der Blutzuckerspiegel im Vergleich zu intakten Tieren nicht verändert war.
Wurde DCA dagegen normalen, erwachsenen Hähnen verabreicht (1-4 mg/Tg) so stellte sich keine Glycämie ein (STAMMLER et al. 1951). Auch höhere Dosen (40 mg DOC/Tg, 14 Tage lang i.m.) zeigten bei Legehennen keine Wirkung auf den Blutglucosespiegel (GREENMANN/ZARROW 1961).
Cortison bewirkte in relativ niedrigen Dosen (1-15 mg/Tg) bei 1-11 Wochen alten Junghähnen keine Glycämie (STAMMLER et al. 1954). URIST/DEUTSCH (1960) stellten auch bei hohen Dosen (50-300 mg/Wo.) keine Veränderung des Blutzuckerspiegels bei Hähnen, Kapaunen und Legehennen fest, während GREENMANN/ZARROW (1961) bei Dosen von 10-50 mg/kg/Tg bei Legehennen leichte Hyperglycämie erzeugten.
Daß Cortison eine gewisse glucocorticoide Wirkung besitzt, stellten auch BROWN et al. (1958) fest, die 4 Tage lang 15 mg Cortisonacetat/kg/Tg an Junghähne verabreichten. 9 Stunden nach der letzten Injektion war der Leberglycogengehalt erhöht; 24 Stunden p.inj. war keine Erhöhung mehr feststellbar.

Stärkere Auswirkungen auf den Blutzuckerspiegel und Leberglycogengehalt zeigten sich nach der Verabreichung von Corticosteron und Cortisol. Corticosteron in einer Dosis von 5 mg/kg führte bei Legehennen zu einem deutlichen Anstieg des Blutzuckerspiegels (GREENMANN/ZARROW 1961).

NAGRA/MEYER (1963) beobachteten nach Injektion von 1 mg Corticosteron/Tg. (14 Tage lang) bei 6-7 Wochen alten Junghähnen eine Abnahme des Körperglycogengehaltes um 30 %. Der Leberglycogengehalt erhöhte sich nach der Injektion von Corticosteron (GREENMANN/ZARROW 1961), Cortisol (GREENMANN/ZARROW 1961, ADAMS 1968) und 11-Dehydrocorticosteron (GREENMANN/ZARROW 1961).
Cortisol (1-2 mg/Tg/Huhn) erhöhte bei 13-21 Wochen alten Hähnen den Blutzuckerspiegel auf 266 mg% (Kontrolltiere: 172 mg%) (STAMMLER et al. 1954). Eine Dosis von 2,5-10 mg/Tg (14 Tage lang) steigerte innerhalb von 24 Stunden den Blutzukzerspiegel von Legehennen. Erst 2-5 Tage nach Absetzen des Medikamentes war der Blutzuckerwert wieder auf den Wert der Kontrolltiere abgefallen.(GREENMANN/ZARROW 1961). SLESINGER (1969) verabreichte eine einmalige Dosis von 20 mg/kg Cortisol an 12 Wochen alte Hähne. 2 Stunden p. inj. war der Blutzuckerspiegel bereits signifikant erhöht; nach 4 Stunden war eine Steigerung auf das 3-fache des Ausgangswertes feststellbar; ab der 6. Stunde p.inj. begann der Blutzuckerspiegel wieder zu sinken, blieb aber noch nach 24 Stunden erhöht (SLESINGER 1969).

Einen Vergleich über die Veränderung des Blutglucosespiegels nach Injektion verschiedener Steroidhormone ermöglicht die folgende Tabelle 3 nach GREENMANN/ZARROW (1961).

Tabelle 3: Wirkung verschiedener Steroidhormone auf den Blutzuckerspiegel bei der Henne:

Behandlung	Anzahl der Vögel	Blutglucose, [mg/100 ml] Ausgangswert	Maximum	Minimum
Kontrolle	10	170	175	154
Hydrocortison				
1 mg	7	174	202	159
2,5 mg	8	171	335	195
5 mg	9	181	546	303
10 mg	4	190	651	440
Corticosteron				
5 mg	5	159	448	241
Cortison				
10 mg	3	190	203	177
20 mg	6	174	199	161
40-50 mg	15	166	221	161
Desoxycorticosteron acetat				
40 mg	5	150	227	179

Das Maximum der Reaktion erfolgte im allgemeinen 1-3 Tage nach Beginn der täglichen Injektionen (GREENMANN/ZARROW 1961).

2.4. Proteinstoffwechsel beim Vogel

2.4.1. Harnsäurestoffwechsel

Das wichtigste Stickstoffendprodukt des Proteinstoffwechsels ist beim Vogel die Harnsäure (STURKIE 1978). Stickstoffhaltige Produkte entstehen beim Abbau von Nahrungsproteinen, nach der Aufspaltung zu Aminosäuren im Verdauungskanal; oder endogen, beim Abbau körpereigener Proteine. Die nach der Desamination der Aminosäuren entstehenden Kohlenstoffskelette dienen entweder zur Synthese von Lipiden oder Kohlenhydraten, oder zur Energiegewinnung, wobei sie nach Durchlaufen des Citratcyclus zu CO_2 und H_2O abgebaut werden. Der nach der Desamination der Aminosäuren anfallende Stickstoff wird beim Huhn zum größten Teil in Form von Harnsäure ausgeschieden. Nach STURKIE (1978) ist Harnsäure das Ausscheidungsvehikel für 4/5 des metabolisierten Stickstoffs, während nur 10-15 % des Gesamtstickstoffs im Harn, in Form von Ammoniumstickstoff vorliegen.
Die Harnsäuresynthese findet bei Vögeln in Leber und Niere statt. Es entsteht zunächst Hypoxanthin, das dann zu Xanthin oxydiert wird. Das Enzym Xanthinoxydase bildet aus Xanthin schließlich die Harnsäure.
Vögel benutzen, um Stickstoff auszuscheiden, den Weg über die Purinsynthese, da sie im Gegensatz zum Säugetier den Ornithin-Harnstoffzyklus nicht verwenden können, weil ihnen das Enzym Carbamylphosphatsynthetase fehlt, das aus CO_2 und NH_3 Carbamylphosphat bildet, welches dann mit Citrullin zu Ornithin umgewandelt wird. Die Ausscheidung von Stickstoff in Form von Uraten hilft

dem Vogel Wasser einzusparen. Würde Harnsäure in löslicher Form ausgeschieden, so wären wesentlich größere Harnmengen erforderlich. (STURKIE 1978).
Während beim Menschen Harnstoff im Blut in 10-20-fach höherer Konzentration vorliegt, als Harnsäure, liegen die Konzentrationen beider Kompenenten beim Vogel in ungefähr gleicher Höhe (STURKIE 1978). Circa 10 % der im Blut vorhandenen Harnsäure liegen beim Vogel in freier Form vor; 18 % in proteingebundener Form und ca. 70 % der Harnsäure bzw. ihrer Salze erscheinen in kolloidaler Form (LEVINE et al. 1947). In dieser Form findet auch der Transport durch Nierentubuli, Sammelröhrchen und Ureteren statt (STURKIE 1978).
Harnsäure ist kaum wasserlöslich, während ihre Salze, die Urate eine beträchtlich höhere Löslichkeit besitzen. Blutserum ist im Stande, Harnsäure in höheren Konzentrationen zu lösen, als Wasser. Im menschlichen Serum beträgt der Sättigungswert 11 mg Harnsäure pro 100 ml. Nach SILLER (1959) beträgt der höchste Urat-Spiegel im Plasma beim gesunden Vogel 9,6 mg/100 cc. Bei Tieren mit Eingeweidegicht fand er Werte von 18,5-22,3 mg/100cc. Andere Untersucher berichten von weit höheren Harnsäurekonzentrationen im Vogelblut (OKUMURA/ TASAKI 1969). Welcher Faktor die Harnsäure in so hohen Konzentrationen in Lösung hält, ist noch unbekannt (SILLER 1959).
Weitere, zur NPN-Fraktion im Vogelblut gehörende Substanzen sind die freien Aminosäuren, Harnstoff, Kreatin und Ammonium. Bei legenden Hennen gibt STURKIE (1965) einen Gesamtreststickstoffgehalt von 7,5 mg% im Blut an. 5,6 mg% entfallen dabei auf die freien Aminosäuren, 1,12 mg% auf

Harnstoff und 0,76 mg% auf Urate. Die Urate werden alle im Plasma gefunden (BELL 1959). Vogel-Erythrozyten enthalten zwar ca. 6-mal soviel NPN als das Plasma, aber so gut wie keine Harnsäure (BELL et al. 1959).
Die Ausscheidung der Harnsäure erfolgt zu einem geringen Teil durch glomeruläre Filtration, hauptsächlich aber durch tubuläre Sekretion in der Niere. Im Urin wird die Harnsäure in stark konzentrierter Form ausgeschieden, sie bildet 60-80 % des Gesamtstickstoffes im Harn (STURKIE 1978). Bei einer Plasmaharnsäurekonzentration von 6-9 mg% beträgt die Harnsäure/Inulin Clearance 7,5 - 15,8. Bei sehr hohen Plasmaharnsäurekonzentrationen fällt die Ausscheidungsrate auf 1,8 - 3,2, da sich die Fähigkeit der Tubuli zur Harnsäureexkretion vermindert. Die absolute Harnsäureclearance bei Plasmaharnsäurewerten von 6-9 mg% beträgt etwa 30 ml/kg/min. (SHANNON 1938b).

2.4.2. Harnsäurekonzentration im Blut

2.4.2.1. Methoden zur Harnsäurebestimmung

Zur Messung der Harnsäurekonzentration im Blut werden u.a. folgende Methoden angewendet:

a) Vergleichende Kolorimetrie
   1. direkte Verfahren (BENEDICT 1922, FOLIN 1933)
   2. indirekte Verfahren (FOLIN 1933)

b) Absolute Kolorimetrie (Spektralphotometrie) (BERGMANN 1954)

c) Methoden mit Inkubation mit Uricase (PRAETORIUS/POULSEN 1953, DUBBS et al. 1956)

Die älteren kolorimetrischen Methoden (FOLIN 1933, BENEDICT 1922), ohne Inkubation mit Uricase, beruhen auf folgendem Prinzip:
Harnsäure reduziert Phosphorwolframsäure (FOLIN 1933) bzw. Arsenowolframsäure (BENEDICT 1922) in sodaalkalischem Medium zu einer blauen Verbindung. Die Konzentration der zu untersuchenden Lösung wird durch optischen Vergleich mit einer Lösung bekannten Gehaltes verglichen. Bei den direkten Verfahren wird die Harnsäure aus den Blutfiltraten direkt bestimmt, bei den indirekten Verfahren nach vorheriger Präzipitation der Harnsäure (FOLIN 1933).
Diese kolorimetrischen Methoden haben nach DUBBS (1956) den Nachteil, unspezifisch und unzuverlässig zu sein, da auch viele andere natürliche Substanzen außer Harnsäure die blaue Farbe erzeugen. Beim Versuch, diese Substanzen durch

Präzipitation zu entfernen (indirekte Methoden) entstehen dagegen Verluste.
Durch die Inkubation mit dem Enzym Uricase wird Harnsäure in Allantoin und Wasserstoffperoxid gespalten. Die entstehende H_2O_2-Menge läßt sich quantitativ bestimmen. Mit der Uricase-Methode werden nach STURKIE (1978) vertrauenswürdigere Werte für die Harnsäurekonzentration gewonnen, speziell bei Bestimmungen im Plasma.
Bei geringen Plasmamengen (weniger als 2 ml) empfehlen HOMMA/SATO (1960) die Methode nach BERGMANN (1954). BERGMANN weist Harnsäure spektralphotometrisch (UV-Absorption bei 290 mμ) nach.

2.4.2.2. Harnsäurekonzentration im Plasma des Huhnes

Eine Übersicht über einige, in der Literatur gefundenen Plasmaharnsäurewerte beim Huhn gibt die folgende Tabelle 4.

2.4.3. Faktoren, die den Harnsäurespiegel im Plasma beeinflussen

Mehrere Untersucher kamen zu dem Ergebnis, daß die Harnsäurekonzentration im Plasma des Huhnes, selbst bei Versuchstieren gleichen Alters und Geschlechtes, die unter gleichen Bedingungen gehalten wurden, starken Schwankungen unterworfen ist. Es traten bereits innerhalb der Versuchs.-tiergruppen erheblich unterschiedliche Werte auf (STURKIE 1961, BELL et al. 1959, BOKORI 1965). BELL et al. (1959) stellten fest, daß die Harn-

Tabelle 4: Plasma- Harnsäurewerte beim Huhn

Tierzahl	$\bar{x} \pm s$ [mg %]	Max/Min. [mg %]	männl.(♂) weibl.(♀)	Alter bzw. Gewicht	Broiler(B) Leghorn(L)	Methode	Autor
9	4,38± 1,33	2,2-6,3	♀	Jugendl.	L	Uricase Methode	BELL et al. (1959)
20	6,03± 1,06	3,06-7,64	♀	1,5 Jahre	L	Kolorimetrie ohne Uricase	BOKORI (1965)
5		1,60-4,17	♀	Erwachsen	L	Uricase Methode	SYKES (1960 a)
9	4,2	2,6-7,5	♀	Erwachsen	L	direkte Kolorimetrie	DYER (1934)
9	5,40± 2,44	2,9-9,9	♀	Erwachsen	L (nichtlegend)	Uricase Methode	BELL (1959) et al.
15	2,27± 1,28	0,8-5,3	♀	Erwachsen	L (legend)	Uricase Methode	BELL (1959) et al.
7	4,79		♂	20 Tage	L	Uricase Methode	FEATHESTONE (1969)
16	5,49± 1,27	3,47-7,92	♂	3 Monate	L	Kolorimetrie ohne Uricase	BOKORI (1965)
30	4,11± 1,42	2,36-6,81	♂	1,5 Jahre	L	Kolorimetrie ohne Uricase	BOKORI (1965)
4		5,18-8,98	♂	2,45-2,75 kg	L	direkte Kolorimetrie	SHANNON (1938 b)
14	2,86± 0,93	1,1-5,3	♂	Erwachsen	L	Uricase Methode	BELL et al, (1959)

säurekonzentration im Plasma stark beeinflußt wird von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Reproduktions- und Fütterungsstatus.

2.4.3.1. Alter

BELL et al. (1959) fanden bei weiblichen Jungtieren höhere Harnsäurewerte, als bei erwachsenen weiblichen Tieren. BOKORI (1965) und STURKIE (1961) stellten dagegen keine altersbedingten Unterschiede bezüglich der Blutharnsäurekonzentration fest. Nach STURKIE (1961) kommt es mit zunehmendem Alter der Hühner sogar zu einem leichten Anstieg des Harnsäurespiegels, der aber statistisch nicht signifikant ist. BOKORI (1965) stellte keine Beziehung zum Alter fest, da z.B. Werte von 5,04 bzw. 5,49 mg/100 ml bei 4 Tage alten Küken bzw. bei 3 Monate alten Hähnchen gemessen wurden und 2-3 Jahre alte Legehennen Werte von 5,99 mg/100 ml aufwiesen.

2.4.3.2. Geschlecht

Unterschiedliche Harnsäurewerte für weibliche und männliche Tiere stellten BELL et al. (1959) fest. Erwachsene Hähne hatten demzufolge höhere Harnsäurekonzentrationen im Plasma, als gleichaltrige Legehennen. BOKORI (1965) fand dagegen, daß ältere Hähne niedrigere Plasmaharnsäurewerte aufwiesen (4,11 mg/100 ml) als gleichartig gehaltene Hennen im gleichen Alter (6,03 mg/100 ml).

2.4.3.3. Reproduktionsstatus

Daß die Legetätigkeit einen großen Einfluß auf die Harnsäurekonzentration im Plasma der Henne hat, wird von mehreren Untersuchern beobachtet (BELL et al. 1959, STURKIE 1961, BOKORI 1965).
BELL et al. (1959) stellten fest, daß Nichtleger erheblich höhere Harnsäurekonzentrationen im Plasma aufwiesen, als Legehennen. Dies wurde auf den erhöhten Katabolismus von überschüssigem Stickstoff zurückgeführt. Auch STURKIE (1961) kam zu dem Ergebnis, daß Nichtleger signifikant höhere Harnsäurespiegel aufweisen als Legehennen.
Im Gegensatz zu STURKIE (1961) und BELL et al. (1959) fand BOKORI (1965) dagegen die höchsten Harnsäurewerte (6,03 bzw. 6,21 mg/100 ml) im Plasma von Legehennen und Junghennen und geringere Werte im Plasma der Nichtleger.
Die unterschiedlichen Harnsäurewerte von Legehennen und Nichtlegern sind lt. STURKIE (1961) möglicherweise auf Unterschiede in der Östrogenproduktion zurückzuführen.

2.4.3.4. Art des Futters

Stark unterschiedlich sind auch die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher bezüglich des Einflusses, den die Art des Futters auf den Harnsäuregehalt des Plasmas ausübt.
BOKORI (1965) stellte keinen Einfluß der Art der Fütterung auf den Harnsäurespiegel fest.
STOEWSAND/SCOTT (1960) fanden dagegen, daß der Blutharnsäurespiegel von Gruppen, die mit prote-

inreicher Diät gefüttert wurden, stark anstieg (auf 16 mg%) im Vergleich zu Gruppen mit normalem Proteingehalt im Futter (ca. 4 mg%). Zum gleichen Ergebnis kommt auch FEATHERSTONE (1969) der einen dreifach höheren Plasmaharnsäurespiegel bei Hühnern fand, die proteinreich gefüttert worden waren, im Vergleich zu Tieren mit normalem Proteingehalt im Futter. Nach OKUMURA/TASAKI (1969) steigt die Harnsäurekonzentration im Blut proportional zum Proteingehalt des Futters. Sie stellten auch fest, daß die Zeit der Harnsäuremessung eine wichtige Rolle spielt:
2 Stunden nach der Fütterung wurden die höchsten Werte gefunden.

2.4.3.5. Fasten

BELL et al. (1959) und SILLER (1959) beobachteten, daß sich der Harnsäurespiegel der Versuchstiere nach längerem Fasten senkte. STURKIE (1961) berichtet von einem Vogel, der nach 6-tägigem Fasten und 3 Tagen minimaler Futteraufnahme eine Plasmaharnsäurekonzentration von 4 mg% aufwies, die nach der erneuten Futteraufnahme auf 7,5 mg% anstieg.
OKUMURA/TASAKI (1969) kamen dagegen zu dem Ergebnis, daß längeres Fasten die Plasmaharnsäurekonzentration erheblich ansteigen läßt. Sie fanden nach einer Fastenperiode von 72 Stunden um das 10-fache erhöhte Harnsäurewerte; nach 240 stündigem Fasten waren die Werte sogar 40-fach höher als zu Beginn des Fastens. Die Tiere wiesen 240 Stunden nach Fastenbeginn Werte von durchschnittlich 251 ± 26 mg/100 ml auf. Nach dem Wiederfüttern der Tiere fielen die Harnsäure-

werte innerhalb von 6 Stunden wieder auf normale Werte. Daß mit dem Fasten ein Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration verbunden ist, berichten auch HOMMA und SATO (1960).

2.4.4. Wirkung von ACTH und Glucocorticoidhormonen auf den Proteinstoffwechsel

Untersuchungen über die hormonelle Beeinflussung des Blutharnsäurespiegels beim Huhn liegen bisher, mit Ausnahme der Arbeit von BROWN et al. (1958), nicht vor. Mehrere Untersucher berichten dagegen von Auswirkungen auf Wachstum und Körpergewicht der Versuchstiere nach der Applikation von ACTH bzw. Nebennierenrindenhormonen. Da die NNR-Steroide, wie bereits erwähnt, die Mobilisation und den Abbau von Körperproteinen fördern (STURKIE 1978), läßt sich anhand der Beeinflussung des Wachstums bzw. der Gewichtszunahme, die Wirkungsstärke der verschiedenen NNR-Hormone bezüglich des Proteinstoffwechsels beim Huhn darstellen.
Auf einen Zusammenhang zwischen Wachstumsverminderung und Harnsäurestoffwechsel in Verbindung mit NNR-Hormonbehandlung deutet ferner die Arbeit von ADAMS (1968) hin.

2.4.4.1. Adrenocorticotropes Hormon

Nach der Injektion von ACTH stellten BROWN et al. (1958) und URIST/DEUTSCH (1960) Wachstumsverminderung bei Jungtieren und Gewichtsverlust bei erwachsenen Tieren fest. Bei hypophysektomierten Hähnen erzeugte ACTH die vermehrte Ausscheidung

von Gesamtstickstoff und Harnsäure (BROWN et al. 1958). Wurden dagegen die Nebennieren der Tiere entfernt, so verminderte sich die Ausscheidung dieser beiden Substanzen (BROWN et al. 1958b). SIEGEL/BEANE (1961) beobachteten eine deutliche Verminderung des Bursa- und Milzgewichtes nach der Verabreichung von ACTH; daneben kam es zu einem leichten Anstieg der NPN-Fraktion im Blutplasma, 32 Stunden nach der letzten ACTH-Injektion.

2.4.4.2. Glucocorticoide

Cortison führt, wir KUDZIA (1953) feststellte, zu Gewichtsverlust bei männlichen und weiblichen Hühnern. Bei den Hennen waren neben dem Gewichtsverlust auch verminderte Eiproduktion und geringeres Federwachstum feststellbar, allerdings erst 4 Wochen nach Beendigung der Medikation (3 mg Cortisonacetat/kg K.G.).
STAMMLER et al (1954) verglichen die Wirkung von Cortisol (1-2 mg/Huhn/Tg.) und Cortison (1-15 mg/Huhn/Tg.). Cortisol unterdrückte das Wachstum bereits in geringen Dosen, während Cortison nur einen minimalen Effekt zeigte. Zum gleichen Ergebnis bezüglich der relativ geringen Wirksamkeit von Cortison kamen DULIN (1956) und BAUM/MEYER (1960).
DULIN (1956) verglich die relative Effektivität von Cortison, Cortisol und Corticosteron bezüglich ihrer Wirkung auf das Körperwachstum beim Huhn. Cortison behinderte das Wachstum der Versuchstiere (4 Wochen alte Leghornhähne) erst in Dosen von 10 mg/Tg. beträchtlich; 1,5 mg/Tg. führten nur zu geringfügiger Wachstumsverminde-

rung, während Corticosteron (1,5 mg/Tg.) und Cortisol (1,0 mg/Tg.) schon in wesentlich geringeren Dosen eine beträchtliche Verminderung des Körperwachstums bewirkten. Die relative Wirksamkeit der drei Steroide ist deshalb beim Huhn nach DULIN (1956):

Cortisol>Corticosteron>Cortison

BAUM et al. (1960) verglichen ebenfalls die Wirkung von Cortisol (0,25 - 1,00 mg/Tg.), Corticosteron (0,25 - 1,00 mg/Tg.) und Cortison 0,25 - 1,00 mg/Tg.) nach jeweils 7-tägiger Applikation. Cortisol und Corticosteron beeinträchtigten das Wachstum der 2 Wochen alten Hähnchen, wobei Cortisol stärker wirksam war, als Corticosteron. Cortison hatte in den angegebenen Dosen keinen Einfluß auf das Wachstum der Versuchstiere.

BROWN et al. (1958b) beobachteten bei adrenalektomierten Junghähnen, deren Harnsäureausscheidung nach Entfernung der Nebennieren sonst stark abfällt, daß Cortisonacetat (10 mg/kg) die Harnsäureausscheidung normalisierte. Auch die Gesamtstickstoffausscheidung, die bei adrenalektomierten Tieren sonst ebenfalls stark zurückgeht, wurde deutlich erhöht. Bei den behandelten Tieren traten signifikante Gewichtsverluste auf (BROWN et al. 1958b).

Bei intakten Hähnen (10 Wochen alte Leghornhähne) führte Cortisonacetat (15 mg/kg/Tg., 4 Tage lang täglich i.m.) zu Gewichtsverlust, Polyurie, vermehrter Ausscheidung von Gesamtstickstoff und Harnsäure. Der Harnsäuregehalt im Serum der Versuchstiere (3,94 $\pm$ 0,02 mg%) unterschied sich allerdings nicht signifikant von dem der Kontrolltiere (4,36 $\pm$ 0,34 mg%) (BROWN et al. 1958). Corticosteron stimulierte die Futteraufnahme,

verminderte aber das Wachstum der Versuchstiere (NAGRA/MEYER 1963, NAGRA 1965). Die Gewichtszunahme verhielt sich umgekehrt proportional zur Menge des zugeführten Steroides. Bei hohen Dosen (5 mg Corticosteron täglich i.m.,zwei Wochen lang) wurde keine Gewichtszunahme der Versuchstiere (7 Wochen alte hypophysektomierte Hähnchen) mehr beobachtet (NAGRA 1965).
Auch Prednisolon beeinträchtigt das Wachstum beim Vogel. BOTTOMS et al. (1969) verabreichte Enten Prednisolon im Futter und stellte nach 10 Tagen deutlich reduziertes Wachstum fest, obwohl die Futteraufnahme nicht signifikant reduziert war. Cortisol führte bei Küken (1,5 mg täglich, 10-25 Tage nach dem Schlupf) dazu, daß der Gewichtszuwachs, im Vergleich zu Kontrolltieren, um die Hälfte vermindert war (MANGNALL/BARTLEY 1973). Die Küken waren schwächlich und abgezehrt. Cortisol verhinderte ihre normale Entwicklung.
ADAMS (1968) verabreichte 7-14 Tage alten, männlichen Küken 7 Tage lang Cortisol in Dosen zwischen 0,5 und 4,0 mg/Tg.. Er stellte fest, daß die, durch Cortisol erzeugte Wachstumsverminderung abhängig von der Dosis des zugeführten Steroides war, während die, im Laufe des Versuches aufgetretene, geringere Futteraufnahme, sich nicht proportional zur Wachstumsverminderung der Versuchstiere verhielt. 2,0 mg Cortisol/Tg. führten zu einer 75,8 % Inhibition des Körpergewichtszuwachses und zur maximalen Erhöhung der Harnsäureausscheidung. Bei einer Dosis von 4-8 mg Tg. starben 80 % der Versuchstiere vor dem Ende des Versuches. Die vermehrte Harnsäureausscheidung und die Wachstumsverminderung waren proportional bis zu einer Dosis von 2,0 mg/Tg., was auf eine Verbindung zwischen beiden Effekten hin-

deutet. Die Harnsäureausscheidung zeigte die höchsten Werte am 2. Tag des Versuches. Am 6. Tag nach Versuchsbeginn waren die Werte wieder fast normal (ADAMS 1968).

2.5. Lipidstoffwechsel beim Vogel

2.5.1. Stoffwechselwege der freien Fettsäuren (F.F.A.)

Im Organismus liegen Fettsäuren in freier und veresterter Form vor. Die veresterten und damit chemisch inaktiven Fettsäuren sind wichtige Baubestandteile der meisten, im Körper vorkommenden Lipide. Unveresterte Fettsäuren werden im Blutplasma gefunden. Sie bilden dort, neben den Neutralfetten, den Phospholipiden, Colesterinestern und geringen Mengen anderer fettlöslicher Kompenenten, die sogenannte Gesamtlipidfraktion.

Als Hauptort der de novo Fettsäuresynthese beim Huhn ist nach O'HEA und LEVEILLE (1969) die Leber anzusehen. Von dort werden die Fettsäuren im Blutplasma in der β-Lipoproteinfraktion zum Fettgewebe transportiert. Im Fettgewebe findet die Veresterung mit α-Glycerophosphat und die Speicherung in Form von Triglyceriden statt.
An der Fettsäurebiosynthese ist das Fettgewebe beim Huhn im Gegensatz zum Säugetier so gut wie nicht beteiligt (LEVEILLE et al. 1975).
Die Fettsäuresynthese erfolgt entweder über eine schon vorhandene, CoA-aktivierte Fettsäure, die durch sukzessive Anlagerung von C_2-Einheiten ver-

längert wird, oder es erfolgt eine vollständige Neusynthese aus Acetyl-CoA und C_2-Einheiten. Die Kettenverlängerung findet vorzugsweise in den Mitochondrien, die Neusynthese dagegen im Zytoplasma statt (BUDDEKE 1971).
Eine wichtige Verbindung zum Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel stellt die CoA-aktivierte Essigsäure dar. Acetyl-CoA kann sowohl beim Fettsäureabbau entstehen, als auch beim Abbau von Nahrungskohlenhydraten aus Glucose und beim Abbau ketoplastischer Aminosäuren aus Eiweiß. Da aus Acetyl-CoA wiederum Fettsäuren gebildet werden können, kann der Organismus Nahrungsüberschüsse als Triglyceride speichern, ob sie nun aus dem Kohlenhydrat-, Fett- oder, soweit es sich um ketoplastische Aminosäuren handelt, aus dem Proteinstoffwechsel stammen (BUDDEKE 1971, STURKIE 1978).
Der Abbau der Fettdepots erfolgt mit Hilfe der Fettgewebslipase. Dieses Enzym spaltet Triglyceride in freie Fettsäuren und Glycerin. Die Fettsäuren können, soweit sie nicht anderweitig verwendet werden, durch die sogenannte β-Oxidation in C_2-Einheiten zerlegt werden, die dann über den Krebs-Zyclus und die Atmungskette zu CO_2 und H_2O abgebaut werden.

Bei der Regulation des Lipidstoffwechsels besteht das Grundprinzip darin, Nahrungs- bzw. Energieüberschüsse in Form von Triglyceriden in den Fettdepots zu speichern und bei entsprechendem Bedarf diese Reserven zu mobilisieren.
Bei Substratüberschuß häuft sich ATP, das Endprodukt des Citratzyclusses, in den Mitochondrien an. Dies führt zur Hemmung des Enzyms Isocitrat-

dehydrogenase, worauf sich Citrat in den Mitochondrien anhäuft und bei genügend hoher Konzentration auch ins Zytoplasma übertritt. Im Zytoplasma befinden sich die Enzyme der zytoplasmatischen Fettsäuresynthese. Die Acetyl-CoA-Carboxylase, das Schrittmacherenzym der zytoplasmatischen Fettsäuresynthese, wird durch Citrat aktiviert, wodurch es letztlich zum Aufbau von Triglyceriden kommt. Die dazu notwendige Energie steht in Form von ATP, das der Glycolyse oder der Atmungskette entstammt zur Verfügung (LEVEILLE et al. 1975, BUDDEKE 1971, STURKIE 1978).
Die Hemmung der Fettsäuresynthese kann ebenfalls über das Enzym Acetyl-CoA-Carboxylase erfolgen. Hemmende Substanzen sind längerkettige Acyl-CoA-Verbindungen. Diese entstehen, wenn bei Energiemangel, also z.B. im Hungerzustand Depotlipide mobilisiert werden, oder wenn die Endprodukte der Fettsäuresynthese nicht mehr weitermetabolisiert werden können, weil Energie in Form von ATP fehlt (LEVEILLE et al. 1975, BUDDEKE 1971).

2.5.2. Konzentration an F.F.A. im Blut

2.5.2.1. Methoden zur Bestimmung der F.F.A.-Konzentration im Plasma

Die, in der Literatur gefundenen Werte für die Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma des Huhnes (s. Tabelle 5), wurden mit dem von DOLE (1956) bzw. DOLE/MEINERTZ (1960) entwickelten Mikrotitrationsverfahren, bzw. anhand der Modifikationen von TARRANT et al. (1962) oder TROUT et al. (1960) bestimmt. Neben diesen Verfahren existieren auch kolorimetrische Methoden zur Bestimmung der freien Fettsäuren im Plasma (KVAM et. al. (1964), LOURELL (1967)). Bei diesen Verfahren werden die Fettsäuren zuerst in Kupfersalze überführt. Diese werden mit Chloroform extrahiert und mit Natriumdiäthyldithiocarbaminat zu einem Farbkomplex umgesetzt. Die Farbintensität ist proportional der Fettsäurekonzentration.

2.5.2.2. Konzentration an F.F.A. im Plasma des Huhnes

Eine Übersicht über einige in der Literatur gefundenen Werte für die Konzentration an F.F.A. im Plasma des Huhnes gibt die folgende Tabelle 5.

Tabelle 5: Konzentration an F.F.A. im Plasma des Huhnes

Tierzahl	$\bar{x} \pm s$ [µ-equiv/l]	Max/Min. [µ-equiv/l]	männl (♂) weibl (♀)	Alter	Broiler (B) Leghorn (L)	Methode	Autor
7	430	208-688	♀	Jungtiere	L	DOLE (1960)	HEALD et al. (1965)
6		218-319	♀	16-17 Wo.	L	DOLE (Modif. n. TARRANT) et al 1962	HEALD et al. (1964)
5	443 ± 60 [443 ± 60 n mol/ml]		♀	6 Wo.	L	DOLE (1960) MEINERTS	LANGSLOW et al (1970)
6	1565	746-3083	♀	Erwachsen	L	DOLE (1960) MEINERTS	HEALD et al. (1965)
23	[780 ± 80 $0,78 \pm$ 0,08 µeq/ml]		♀	Erwachsen	L	DOLE (1956)	LEPKOVSKY et (1967)
11	[970 ± 180 $0,97 \pm 13$ µeq/ml]	[660-1,470 0,66-1,47 µeq/ml]	♀	Erwachsen	L	DOLE (1956)	PETER/LEPKOVS (1971)
5	[386 ± 50 386 ± 50 n mol/ml]		♂	6 Wo.	L	DOLE (1956)	LANGSLOW et al (1970)
12	430 ± 17		♂	9 Wo.	B	DOLE (1956)	WAGNER et al. (1971)
32	$463,5 \pm 12,6$		♂	9 Wo.	B	DOLE (1956)	BRAGANZ et al (1973)
12	430 ± 80 [$0,43 \pm 0,08$ µeq/ml]		♂	Erwachsen	L	DOLE (1956)	LEPKOVSKY et (1967)
23	990 ± 160 [$0,99 \pm 0,16$ µeq/ml]		♂	Erwachsen	L	DOLE (1956)	LEPKOVSKY et (1967)

2.5.3. Faktoren, die die Konzentration am F.F.A. im Plasma beeinflussen

2.5.3.1. Nichthormonelle Faktoren

Die Konzentration der Blutlipide ist beim Vogel nach STURKIE (1978) abhängig von Art, Alter, Geschlecht, Nahrung, Gesundheitszustand und Energiebedarf des Tieres.

2.5.3.1.1. Geschlecht, Alter und Legestatus

Einen deutlichen Einfluß auf den Lipidgehalt im Plasma des Huhnes üben Geschlecht und, im Zusammenhang mit dem Legestatus, auch das Alter der Tiere aus (STURKIE (1978), LORENZ (1938), HEALD/ROOKLEDGE (1963), HEALD et al. (1969)). LORENZ (1938) stellte fest, daß sich die Konzentrationen verschiedener Lipidbestandteile (Cholesterol, Phospolipide, Gesamtfettsäuren) im Blut männlicher Tiere verschiedener Altersperioden (71-276 Tage) nicht signifikant unterschieden. Bei weiblichen Tieren im Alter von 17-135 Tagen waren die Lipidwerte vergleichbar jenen bei männlichen Tieren. Mit Beginn der Legeperiode erhöhte sich bei den Hennen die Konzentration der Lipide im Blut (LORENZ 1938). Nach HEALD/ROOKLEDGE (1963) kommt es beim weiblichen Tier vor allem kurz vor dem Legebeginn zu einem starken Anstieg der Konzentration an FFA, Gesamtlipiden und Phosphoproteinen im Blut, während nach der 1. Eiablage die Konzentration dieser Komponenten im Plasma wieder abnimmt.

HEALD und ROOKLEDGE (1963) fanden bei weibl. Jungtieren Werte von 250-500 equiv./l; 14 Tage vor Legebeginn erhöhten sich die Werte auf 4000 equiv./l und fielen nach der 1. Eiablage wieder auf 750-1500 equiv./l ab. Als Ursache der Veränderungen der FFA im Zusammenhang mit der Eiablage nehmen HEALD et al. (1964) eine Stimulation durch die Eifollikel an.

2.5.3.1.2. Umgebungstemperatur

Eine Beeinflussung des FFA-Gehaltes im Plasma des Huhnes infolge unterschiedlicher Umgebungstemperaturen konnten WAGNER et al. (1971) und BRAGANZA et al. (1973) nachweisen. Kälteakklimatisierte Hühner (4-7 bzw. 8-11°C) wiesen signifikant höhere Plasma-FFA Werte auf, als Kontrolltiere mit normaler Umgebungstemperatur (19-21°C). Wurden Hühner dagegen längere Zeit in besonders warmer Umgebungstemperatur gehalten (35°C), so erniedrigte sich die Konzentration an FFA im Plasma im Vergleich zu den Kontrolltieren (21°C) (BRAGANZA et al. 1973).

2.5.3.1.3. Art des Futters

Der Fettgehalt des Futters hat LORENZ (1938) zufolge keinen Einfluß auf die Blutlipidbestandteile beim weiblichen Jungvogel. Bei Junghähnen erhöhte sich der Cholesterolgehalt im Plasma bei fettreicher Diät (LORENZ 1938). Nach STURKIE (1978) wird die Leberlipogenese durch kohlenhydratreiche Nahrung stimuliert, während sie durch fett- bzw. proteinreiches Futter vermindert wird.

2.5.3.1.4. Fasten

Werden Hühner einer Fastenperiode unterworfen, so führt dies zum Anstieg der FFA im Plasma bei Hähnen und weibl. Jungtieren (GIBSON/NALBANDOV 1966a, LEPKOVSKY et al. 1967, HEALD/ROOKLEDGE 1964, LANGSLOW et al. 1970, PETER/LEPKOVSKY 1971). Auch bei Legehennen wurde nach dem Fasten ein Anstieg der FFA im Plasma beobachtet (HEALD/ROOKLEDGE 1964, PETER/LEPKOVSKY 1971); nach HEALD/ROOKLEDGE (1964) allerdings nur bei hohem anfänglichen Plasma-FFA Gehalt der Hennen.
Die Erhöhung der FFA im Plasma nach dem Fasten, wird auf eine Verminderung der Leberlipogenese LEVEILLE et al. 1975), sowie auf eine erhöhte Lipolyse im Fettgewebe (PETER/LEPKOVSKY 1971) zurückgeführt.

2.5.3.1.5. Stressfaktoren

Wurden Hühner nicht langsam an veränderte Umgebungstemperaturen angepaßt, sondern plötzlich starker Hitze (BRAGANZA et al. 1973), oder Kälte (WAGNER et al. 1971) ausgesetzt, so führte der damit verbundene Stress in beiden Fällen zu einer Erhöhung des Plasma-FFA-Spiegels bei den Versuchstieren (WAGNER et al. 1971, BRAGANZA et al. 1973). FREEMAN/MANNING (1976a) stellten fest, daß sich die Konzentration an FFA im Plasma beim Huhn bereits innerhalb kurzer Zeit nach einer stressvollen Behandlung erheblich und anhaltend erhöht. Es kam nach Manipulationen, wie Injektion einer Salzlösung oder Blutentnahme, zu einem Anstieg der FFA im Plasma bis zu 50 %; nach

30 Minuten waren die Werte noch immer signifikant erhöht.
FREEMAN/MANNING (1976a) nehmen an, daß es beim Huhn nach Stresseinwirkung zu einer erhöhten Glucagonausschüttung kommt. Glucagon wirkt beim Huhn stark lipolytisch und führt möglicherweise zu der starken und schnellen Erhöhung der FFA-Konzentration im Plasma (FREEMAN/MANNING 1976a).

2.5.3.2. Beeinflussung der F.F.A. Konzentration im Plasma durch Hormone

2.5.3.2.1. Glucagon

Glucagon spielt unter den Hormonen, die den Lipidstoffwechsel beim Vogel beeinflussen, die wichtigste Rolle. Nach der Verabreichung von Glucagon kommt es beim Vogel zum Anstieg der Triglyceride (GRANDE/PRIGGE,1970) sowie der freien Fettsäuren im Plasma (HEALD et al. 1965, GRANDE 1968, GRANDE/PRIGGE 1970, LANGSLOW et al. 1970, BRAGANZA et al. 1973). Dies ist nach STURKIE (1978) wahrscheinlich auf die Aktivierung einer intracellulären Lipase zurückzuführen, die zur Mobilisation von Depotlipiden führt. Isolierte Fettzellen reagieren auf Glucagon mit der Freisetzung freier Fettsäuren (LANGSLOW/HALES 1969).

2.5.3.2.2. Insulin

Insulin ist das wichtigste antilipolytische Hormon beim Säugetier. Es fördert die Umwandlung von Glucose zu Fett und senkt den FFA-Spiegel im Plasma. Daneben aktiviert es verschiedene Enzyme, die an der Lipidbiosynthese beteiligt sind (BUDDEKE 1971).

Beim Vogel wurde nach Insulinverabreichung dagegen ein Anstieg der FFA im Plasma festgestellt (HEALD et al. 1965, LEPKOVSKY et al. 1967, LANGSLOW et al. 1970, PETER/LEPKOVSKY 1971, NIR/LEVY 1973). Nach LEPKOVSKY et al. (1967) wirkt Insulin per se, während andere Autoren eine Wirkung von Insulin hauptsächlich durch eine Potenzierung der Glucagonaktivität annehmen (HEALD et al. 1965, LANGSLOW/HALES 1969, LEVEILLE et al. 1975).

2.5.3.2.3. Katecholamine

Die Infusion von Adrenalin und Noradrenalin bewirkte nach CARLSON et al. (1964), LANGSLOW et al. (1970) und GRANDE/PRIGGE (1970) keine Erhöhung des Plasma-FFA-Spiegels beim Vogel. Auch in vitro hatten die Katecholamine keine lipolytische Wirkung (CARLSON et al. 1964, GOODRIDGE 1968, LANGSLOW/HALES 1969).

2.5.3.2.4. Adrenocorticotropes Hormon

Der Einfluß der Hypophyse auf den Lipidstoffwechsel des Huhnes zeigt sich bei hypophysektomierten Tieren. Die Entfernung der Hypophyse führt beim Huhn zu Fettleibigkeit (STURKIE 1978). KOMPIANG/GIBSON (1973) stellten eine Erhöhung der Plasmalipide nach Hypophysektomie beim Huhn fest. GIBSON und NALBANDOV (1966a) führen die Verfettung beim Huhn nach Hypophysektomie auf eine Abschwächung der Fettmobilisation zurück. GIBSON/NALBANDOV (1966a) und HEALD/ROOKLEDGE (1964) konnten nachweisen, daß die Injektion von Hühnerhypophysenextrakt beim Huhn zum Anstieg der FFA im

Plasma führt. Die Hypophysenextrakte enthielten offensichtlich FFA-mobilisierende Substanzen.

Beim Säugetier übt ACTH neben seiner Wirkung auf die NNR auch eine direkte Wirkung auf das Fettgewebe aus. Es aktiviert die Fettgewebslipase und führt so zu vermehrter Lipolyse (BUDDEKE 1971). Nach JAUSSI et al. (1962) ist beim Huhn dagegen die Mehrheit der Reaktionen auf den Fettstoffwechsel auf die durch ACTH erzeugte, vermehrte Steroidsekretion zurückzuführen, obwohl auch eine direkte Wirkung von ACTH nicht ausgeschlossen wird (JAUSSI et al. 1962).

Die Verabreichung von ACTH (10-25 mg ACTAR-Gel/Huhn) führte bei Hähnen zu Hyperlipämie und Hypercholesterolämie. Niedrigere Dosierungen (6-8 mg reguläres ACTH) blieben ohne Einfluß auf den Plasmalipidgehalt der Versuchstiere (STAMMLER et al. 1954).
Auch JAUSSI et al. (1962) konnten nach der Verabreichung von ACTH einen Anstieg der Lipidfraktion im Plasma bei Junghähnen feststellen. Deutlich war die Erhöhung der Gesamtlipidfraktion, am geringsten reagierte der Cholesterolanteil. Jüngere, 3 Woche alte Tiere reagieren weniger auf ACTH, als 6-7 Wochen alte Tiere. (JAUSSI et al. 1962). URIST und DEUTSCH (1960) konnten dagegen bei erwachsenen Hähnen keine Beeinflussung des Gesamtlipidgehaltes nach ACTH-Injektion (40 mg lyophilisiertes ACTH pro Huhn) feststellen.

2.5.3.2.5. Glucocorticoide

Nach der Verabreichung von Glucocorticoidhormonen wurden beim Huhn bezüglich des Lipidstoffwechsels folgende Veränderungen festgestellt:

a) Beeinflussung des Leberfettgehaltes
b) Beeinflussung der Lipidfraktion im Blutplasma
c) Beeinflussung der Fettablagerungen im Körper

STAMMLER et al. (1954) verglichen die Wirkung von Cortison und Cortisol bei Junghähnen. Cortison zeigte sich dabei bezüglich der Beeinflussung des Lipidstoffwechsels als relativ unwirksam. Die Injektion von 1-15 mg Cortison/Huhn/Tg. blieb ohne Einfluß auf den Plasmalipidspiegel, während Cortisol bereits in Dosen von 1-2 mg/Huhn/Tg. eine Erhöhung des Lipidspiegels bewirkte.
Auch DULIN (1956) und BAUM/MEYER (1960) bestätigten die geringe Wirksamkeit von Cortison. Beide Untersucher verglichen die Wirkung der drei Steroidhormone Cortison, Corticosteron und Cortisol beim Huhn.
DULIN (1956) verabreichte 4 Wochen alten Hähnen die Hormone jeweils 10 Tage lang subcutan. Corticosteron (1,5 mg/Huhn/Tag) und Cortisol (1 mg/Huhn/Tg.) erhöhten den Leberfettgehalt sowie das Lebergewicht, während Cortison selbst in Dosen von 10 mg/Huhn/Tg, keine derartige Wirkung zeigte. Corticosteron und Cortisol erzeugten ferner im Gegensatz zu Cortison beträchtliche Fettablagerungen im subcutanen Bindegewebe und im Bereich

der Eingeweide (DULIN 1956).
BAUM und MEYER (1960) verabreichten 2 Wochen alten Junghähnen jeweils 7 Tage lang Cortison (0,25, bis 1,00 mg/Huhn/Tg), Corticosteron (0,75 bis 1,00 mg/Huhn/Tg.) und Cortisol (0,75 bis 1,00 mg/Huhn/Tg.) in abgestuften Dosen. Cortisol und Corticosteron erhöhten den Körperfettgehalt der Versuchstiere, sowie den Fettgehalt im Blut und in der Leber. Cortisol war dabei wirksamer als Corticosteron; Cortison hatte in den angegebenen Dosen keine derartige Wirkung. Aufgrund paralleler Dosiswirkungskurven bei Corticosteron und Cortisol wurde die relative Wirksamkeit dieser beiden Steroide bezüglich ihrer Fähigkeit, die Fettablagerung zu erhöhen, verglichen. Cortisol war etwa 2mal so wirksam, als Corticosteron (BAUM/MEYER 1960). Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Untersuchern stellten URIST/DEUTSCH (1960) auch nach Cortisonbehandlung eine Wirkung auf den Fettstoffwechsel beim Huhn fest. Sie erzielten bei Junghähnen mit vergleichsweise hohen Dosen (50-300 mg Cortisonacetat/Wo./Huhn, 2-8 Wochen lang) eine Erhöhung der Gesamtlipide im Plasma.

Corticosteron bewirkte bei 6-7 Wochen alten Junghähnen bereits in Dosen von 1 mg/Huhn/Tg. 2 Wochen lang, eine Erhöhung des Gesamtlipidgehaltes des Tierkörpers (NAGRA/MEYER 1963). Der Körperfettgehalt der Versuchstiere war um 42 % erhöht. Subcutanes und Eingeweidefett wogen um 86 % bzw. 108 % mehr als die entsprechenden Gewebe der Kontrolltiere. Die Gesamtlipide im Plasma erhöhten

sich um 35 %; der Fettgehalt der Leber war dagegen nicht verändert (NAGRA/MEYER 1963). Ähnliche Veränderungen wurden auch bei hypophysektomierten Tieren nach der Verabreichung von Corticosteron festgestellt (NAGRA 1965).

2.6. Entzündungshemmung durch Corticoidhormone

2.6.1. Beeinflussung des Entzündungsvorganges durch Glucocorticoide

"Unter einer 'Entzündung' versteht man einen, aus Gewebsalteration, Exsudation und Proliferation zusammengesetzten Abwehrvorgang auf örtlich angreifende Reize". (FREI et al. 1972). Glucocorticoide unterdrücken den gesamten Entzündungsprozess. Sie beeinflussen die Kapillarpermeabilität, die Diapedesis, die Exsudation, die Antikörperbildung, die granulomatöse Proliferation und den Reparationsprozess (SPAIN 1975).

Im einzelnen wurden folgende Hauptangriffspunkte der Glucocorticoide beim Entzündungsgeschehen festgestellt:
Die Wirkung der Glucocorticoide auf die Gefäßpermeabilität entfaltet sich über ihre Wirkung auf Mastzellen und Blutplättchen. Die Mastzellen enthalten, neben anderen biologisch aktiven Substanzen, ebenso wie die Blutplättchen, Histamin, eine, die Durchlässigkeit von Gefäßendothelien fördernde Substanz. Glucocorticoide verringern die Anzahl von Mastzellen und Blutplättchen im

entzündeten Gewebe, wodurch sich die Histaminfreisetzung verringert und die Durchlässigkeit der Gefäße abnimmt. Da die Mastzellen auch an der Antigen-Antikörperreaktion beteiligt sind, wird durch die Corticoide auch diese Reaktion beeinflußt.
Über ihren hemmenden Einfluß auf die polymorphkernigen Leukozyten, die Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen beeinflussen Glucocorticoide die zellulären Abwehrreaktionen beim Entzündungsgeschehen.
Corticoide induzieren ferner die Involution des lymphatischen Gewebes; sie verringern die Mitoserate der Lymphozyten. Damit wird sowohl die Zahl lymphoider Zellen, als auch indirekt die Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen vermindert.
Der Einfluß der Corticoide auf die Fibroblasten und das Bindegewebe führt zur Hemmung der Kollagen- und Mucopolysaccharidbildung und damit zu verzögerter Wundheilung.
Die membranstabilisierende Wirkung der Corticoide verhindert den Austritt entzündungsfördernder Substanzen, z.B. Hydrolasen aus bestimmten Leukozyten und Lysosomen, wodurch bereits die Anfangsschritte der Gewebeentzündung gehemmt werden. (SPAIN 1975, TRÄGER 1977).

2.6.2. Methoden zur Auswertung von Antiphlogistica

Die Messung der entzündungshemmenden Wirkung eines Medikamtes erfolgt im allgemeinen anhand

eines Tierversuches. Das Versuchstier erhält einen entzündungserregenden Stoff verabreicht (z.B. Crotonöl, Terpentin, Tuberkulin), wodurch ein Entzündungsprozess hervorgerufen wird. Anhand verschiedener Meßgrößen (z.B. Exsudatmenge, Dickenzunahme der Haut) wird der Grad der Entzündung bestimmt. Der Rückgang der Entzündungserscheinungen bzw. ihr abgeschwächtes Auftreten unter dem Einfluß des antiphlogistisch wirkenden Medikamentes, läßt sich anhand der jeweiligen Meßgrößen verfolgen.
Folgende Verfahren wurden u.a. entwickelt:

1) Messung eines Erythems mit Photometer oder durch Messung der Hauttemperatur.
2) Messung der Permeabilität von Hautkapillaren oder Synovialmembranen für einen Farbstoff. Der Austritt von Farbstoff in das entzündete Gebiet (Haut oder Gelenk) wird festgestellt.
3) Messung des Ödems, das durch Injektion eines entzündungserregenden Stoffes (Formalin, Dextran), in die Rattenpfote erzeugt wird. Das Volumen der Rattenpfote wird bestimmt.
4) Messung des Granuloms, das nach Injektion des stark lokal reizenden Crotonöls in eine, mit Luft gefüllte subcutane Tasche bei der Ratte entsteht. (KUSCHINSKY/LÜLLMANN 1972).

2.6.3. Vergleich der antiphlogistischen Wirkung verschiedener Corticoidhormone

a) Die beiden folgenden Tabellen (Tabelle 6 nach TRÄGER 1977, Tabelle 7 nach SPAIN 1977) ermöglichen einen Vergleich der entzündungshemmenden Wirkung einiger Corticoidhormone.

Tabelle 6:
Relative antiinflammatorische Aktivität verschiedener synthetischer C_{21}-Steroide im Vergleich zum Cortisol:

Steroid:	relative antiinflammatorische Aktivität:
Cortisol	1
Prednisolon	1,7
Dexamethason	7,5
Triamcinolonacetonid	156
Fluocinolonacetonid	440

Tabelle 7:
Relative antiinflammatorische Wirkung verschiedener therapeutisch angewandter Corticoide:

Corticoid	entzündungshemmende Wirkung:
Hydrocortison (Cortisol)	1
Cortisonacetat	o,8
Prednisolonacetat (Δ1-Cortisol)	4
Prednisonacetat	3,5
Triamcinolon (9α-fluoro-16α-hydroxyprednisolon)	5
6α Methylprednisolon	5
Paramethason (9α-fluoro-16α-methylprednisolon)	10
Betamethason (9α-fluoro-16ß-methylprednisolon)	25
Dexamethason (9α-fluoro-16α-methylprednisolon)	30
9α-Fluorohydrocortison	15

3. Versuchsdurchführung

3.1. Versuchsanstellung

3.1.1. Versuchstiere

Alle Versuche wurden mit männlichen Leghorn Hybriden durchgeführt. Die Aufzucht der Tiere erfolgte in Bodenhaltung. Bis zum Alter von 6 Wochen erhielten die Tiere Kückenstarterfutter; ab 6 Wochen Junghennenaufzuchtfutter. Wasser konnte ad libitum aufgenommen werden. Für den Vorversuch 1 stand eine Herde von 55 Tieren zur Verfügung, die bei Versuchsbeginn 2 1/2 Monate alt war. Für den Vorversuch 2 wurden 20 Tiere, für den Hauptversuch A eine 180 Tiere zählende Tiergruppe verwendet. Die Hühner waren bei Versuchsbeginn 3 bzw. 3 1/2 Monate alt. Dieselben Tiere, die bereits im Vorversuch 2 und Hauptversuch A verwendet worden waren (insgesamt 200 Tiere) wurden, nach einer 14-tägigen Erholungspause, für den Hauptversuch B verwendet. Sie hatten zu Versuchsbeginn ein Alter von 5 1/2 Monaten.

3.1.2. Verwendete Medikamente

Folgende synthetisch hergestellten Hormone wurden verwendet:

Cortisol ($C_{21}H_{30}O_5$) 11ß, 17∝, 21-Trihydroxy-pregnen - (4)-dion-(3,20)

Cortison ($C_{21}H_{28}O_5$) 17∝, 21-Dihydroxypregnen -(4)-trion-(3,11,20)

Corticosteronacetat ($C_{23}H_{32}O_5$) 21-Acetoxy-11ß-hydroxy-pregnen-(4)-dion-(3,20)

Prednisolon ($C_{21}H_{28}O_5$) 11ß, 17α, 21-Trihydroxy-pregnadien-(1,4)-dion-(3,20)

11-Desoxycorticosteron (DOC) ($C_{21}H_{30}O_3$) 4-Pregnen-21-ol-3,20-dion

Decadron^R-Phosphat (Decamethason-21-dinatriumphosphat) 9-α-Fluor-16-α-methylprednisolon-21-dinatrium-phosphat

Die in Pulverform vorliegenden Hormone wurden in Form einer Suspension verabreicht. Das Suspensionsmedium setzte sich zusammen aus:

Carboxymethylcellulose (cmc)	0,5 %	(Gewichtsprozent)
Tween 80	0,4 %	(Volumen ")
Benzylalkohol	1,5 %	(" ")
NaCl	0,9 %	(Gewichts ")

Dexamethason wurde in der vom Hersteller gelieferten Form (Decadronphosphat) verarbreicht.

Die Versuchstiere erhielten die Steroidsuspensionen bzw. Decadronphosphat einmalig intramuskulär (M. pectoralis) verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten eine entsprechende Menge reinen Suspensionsmediums.

3.1.3. Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte aus der Flügelvene; es wurden jeweils ca. 4 ml entnommen und mit Na-Heparinat versetzt. Die Plasmagewinnung erfolgte durch Abzentrifugieren (10 Min.) bei 3ooo U/Min.

3.1.4. Versuchsablauf

Der Versuchsablauf gliederte sich folgendermaßen:

Vorversuch 1: Festlegung der Blutentnahmezeitpunkte

für den Hauptversuch A

Vorversuch 2: Bestimmung der, für den Hauptversuch Ageeigneten Hormondosierungen

Hauptversuch A: Verabreichung der zu untersuchenden NNR-Hormonpräparate in den, im Vorversuch 2 ermittelten Dosierungen; anschließend Messung der Konzentration an Glucose, Harnsäure und freien Fettsäuren im Plasma zu den, im Vorversuch 1 ermittelten Zeitpunkten.

Hauptversuch B: Bestimmung der entzündungshemmenden Wirkung der zu untersuchenden NNR-Hormone.
Als Meßgröße für den Grad der Entzündung, bzw. der Entzündungshemmung, dient die Dickenzunahme der Kehllappen nach der Verabreichung eines stark entzündlich wirkenden Stoffes (Krotonöl).

Vorversuch 1:

Die Tiere wurden für den 1. Teilversuch mit Cortisol in 4 Gruppen zu je 10 Tieren und 1 Gruppe zu 12 Tieren (= Gruppe zur Bestimmung des Ausgangs-(0)Wertes) aufgeteilt. Jede 10-er Gruppe bestand aus 6 Versuchs- und 4 Kontrolltieren. Bei den folgenden Teilversuchen wurden jeweils 5 Gruppen zu je 9 Tieren (6 Versuchs- und 3 Kontrolltiere) und eine Gruppe zu 4 Tieren (0-Wert-Gruppe) gebildet. Die Steroidhormone wurden,

jeweils in 14-tätigem Abstand voneinander, in folgenden Konzentrationen verabreicht:

Cortisol:	15,0 mg/Kg KGW	Prednisolon:	15,0 mg/Kg KGW
Cortison:	20,0 mg/Kg KGW	Dexamethason:	1,5 mg/Kg KGW
DOC:	15,0 mg/Kg KGW	Corticosteronacetat:	15,0 mg/Kg KGW

24 Stunden vor der Medikamentengabe erfolgte bei der jeweiligen O-Wert-Gruppe die Blutentnahme zur Bestimmung der Ausgangswerte im Plasma. Am folgenden Tag wurde bei jeweils einer der Gruppen in 1-3-6-10- und 24-stündigem Abstand (beim Teilversuch mit Cortisol in 2-6-10- und 24-stündigem Abstand), vom Zeitpunkt der Medikamentengabe an gerechnet, Blut entnommen. Das Plasma wurde auf seinen Gehalt an freien Fettsäuren, Harnsäure und Glucose untersucht. Anhand der Ergebnisse wurden die Blutentnahmezeitpunkte für den Hauptversuch A ausgewählt. Für jedes Hormon wurden ergaben sich die Zeitpunkte:

T_F = Zeitpunkt der Blutentnahme zur Bestimmung der FFA
T_H = " " " " " " Harnsäure
T_G = " " " " " " Glucose.

Bei den Teilversuchen mit Cortisol und Prednisolon ergab die Untersuchung des Plasmas, daß der Glucosespiegel auch 24 Stunden p.i. noch nicht wieder im Absinken war. Deshalb wurde in diesen beiden Fällen nach weiteren 24 Stunden eine nochmalige Blutentnahme zur Glucosebestimmung vorgenommen.

Vorversuch 2:

Die Versuchstiere wurden in 10 Gruppen zu je 2 Tieren

aufgeteilt. Pro Gruppe wurde eine bestimmte Dosismenge eines Hormones verabreicht. Damit konnten 10 verschiedene Dosierungen eines jeden Hormones untersucht werden. Zum Zeitpunkt T_F erfolgte bei allen Tieren die 1. Blutentnahme (Bestimmung der FFA im Plasma). Zum Zeitpunkt T_H wurde wieder bei allen Tieren Blut zur Harnsäurebestimmung entnommen; zum Zeitpunkt T_G erfolgte die 3. Blutentnahme zur Glucosebestimmung. Jedes Tier wurde, im Gegensatz zum Vorversuch 1 und Hauptversuch A insgesamt 3 mal zur Blutentnahme herangezogen.

Zwischen der Untersuchung der einzelnen Hormone wurden jeweils 14-tätige Pausen eingeschaltet.

Anhand der Ergebnisse wurden für jedes Hormon 5 verschiedene Dosierungen ausgewählt (Prednisolon: 6 Dosierungen), die dann im Hauptversuch A verabreicht wurden.

Hauptversuch A:

Zu Beginn eines jeden Teilversuches wurden 15 Gruppen zu jeweils 10 Tieren gebildet (Prednisolon: 18 Gruppen). 8 Tiere einer jeden Gruppe dienten als Versuchstiere, die restlichen 2 Tiere bildeten einen Teil der Gesamtkontrollgruppe, die sich damit pro Hormon insgesamt aus 10 Tieren (Prednisolon: 12 Tieren) zusammensetzte.

Die Hormone wurden jeweils in den 5, im Vorversuch 2 ermittelten Dosierungen (Prednisolon: 6 Dosierungen) verabreicht. Je drei Gruppen erhielten die gleiche Hormondosis. Die Blutentnahme erfolgte zu

den, im Vorversuch 1 ermittelten Zeitpunkten. Zum Zeitpunkt T_F wurde also bei 5 Gruppen (5 verschiedene Dosierungen) Blut zur Bestimmung der FFA-Konzentration im Plasma entnommen (Prednisolon: 6 Gr.). Zum Zeitpunkt T_H erfolgte bei den nächsten 5 (6) Gruppen die Blutentnahme zur Bestimmung der Harnsäurekonzentration; zum Zeitpunkt T_G fand die letzte Blutentnahme bei den letzten 5 (6) Gruppen zur Bestimmung der Blutglucosekonzentration statt.

Zwischen den einzelnen Teilversuchen wurden Pausen von mindestens 10 Tagen eingehalten.

Bei dem Teilversuch mit Prednisolon wurden schon bei den niedrigen Dosierungen (0,5 und 3,0 mg/Kg) sehr hohe Harnsäurekonzentrationen im Plasma festgestellt. Da diese Werte sich erheblich von denen unterschieden, die bei anderen Hormonen mit niedrigeren Dosierungen festgestellt worden waren, wurde der Prednisolon-Teilversuch mit diesen beiden Dosierungen nach Beendigung der übrigen Versuche wiederholt, um die Ergebnisse zu überprüfen. Die zu dem Wiederholungsversuch verwendete Tiergruppe war 3 Monate alt. Der Versuch wurde ebenso durchgeführt, wie der Hauptversuch A, mit dem Unterschied, daß nur zu den Blutentnahmezeitpunkten T_H und T_G Blut entnommen wurde. Die Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma wurde bei diesem Wiederholungsversuch nicht mehr bestimmt.

Hauptversuch B:

Die Hühner wurden wieder in Gruppen zu je 10 Tieren eingeteilt (8 Versuchs- und 2 Kontrolltiere). Die zu untersuchenden Hormone (Cortisol, Cortison,

Corticosteronacetat, Prednisolon und Dexamethason) wurden in jeweils fünf verschiedenen Dosierungen

(Cortisol: 0,5 - 1,0 - 5,0 - 10,0 - 15,0 mg/kg;
Prednisolon: 0,1 - 0,5 - 5,0 - 10,0 - 15,0 mg/kg;
Cortison: 1,0 - 5,0 - 10,0 - 15,0 - 20,0 mg/kg;
Dexamethason: 0,1 - 0,5 - 1,0 - 1,5 - 2,0 mg/kg;
Corticosteronacetat: 0,1 - 1,0 - 5,0 - 10,0 - 15,0 mg/kg)

verabreicht.

Die Tiere erhielten zunächst eine 1 % Lösung von Krotonöl in Sesamöl in einen Kehllappen injiziert. Die Einstichstelle wurde markiert und mit Klebstoff (UHU-Alleskleber) verschlossen. Danach erhielten die Versuchstiere jeder Gruppe die Hormonsuspension i.m. verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten reines Lösungsmittel in entsprechender Menge. Die Messung der Dickenzunahme der Kehllappen erfolgte 30 Stunden nach der Hormonverabreichung. In orientierenden Vorversuchen hatte sich dieser Zeitpunkt als besonders günstig herausgestellt. Die Messung der Kehllappendicke erfolgte mit einer Mikrometerschraube, deren Andruckflächen durch 2 runde Hartgummiplatten (3 cm Durchmesser) vergrößert worden waren, um eine größere Andruckfläche herzustellen.

3.2. Methodischer Teil

Die Untersuchung des Blutes zur Bestimmung des Gehaltes an Glucose, Harnsäure und freien Fettsäuren verlief nach folgenden Methoden:

3.2.1. Glucosebestimmung

Der Glucosegehalt im Plasma wurde anhand eines enzymatischen Verfahrens bestimmt:

Nach der Enteiweißung des Plasmas mit Perchlorsäure wurde die Glucose durch das spezifische Enzym Glucose-Oxydase (GOD) zu Gluconolacton oxydiert, das in wässriger Lösung in Gluconsäure übergeht.

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \longrightarrow \text{Gluconsäure} + H_2O_2$$

Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxid oxidiert in Gegenwart von Peroxidase (POD) 2,2'-Azino-di-(3-äthylbenzthiazolinsulfonsäure- (6))-diammoniumsalz (ABTS) zu einer blau-grün gefärbten Verbindung.

$$H_2O_2 + \text{ABTS} \longrightarrow \text{Farbstoff} + H_2O$$

Die Intensität des Farbstoffes ist proportional der Glucose-Konzentration. Die kolorimetrische Bestimmung erfolgte bei einer Wellenlänge von Hg 436 nm.

Zur Durchführung des Verfahrens wurde die von der Firma Boehringer-Ingelheim entwickelte Testpackung "Glucose GOD-UV" verwendet.

3.2.2. Harnsäurebestimmung

Die Bestimmung des Harnsäuregehaltes erfolgte ebenfalls anhand eines enzymatischen Farbtestes:

Harnsäure wurde durch Uricase in Allantoin und Wasserstoffperoxid gespalten. Das entstandene Wasserstoffperoxid oxydierte mit Hilfe des Enzyms Katalase Methanol zu Formaldehyd. In Gegenwart von

Ammoniumionen bildete Formaldehyd mit Acetylaceton eine gelbgefärbte Verbindung, deren Farbintensität der Harnsäure-Konzentration proportional ist und zwischen 405 - 415 nm gemessen wurde.

Zur Durchführung des Verfahrens wurde die, von der Firma Boehringer-Ingelheim entwickelte Testpackung "Urica-quant" verwendet.

3.2.3. Bestimmung der Freien Fettsäuren (FFA)

Die freien Fettsäuren im Plasma wurden photometrisch als Kupfersalze bestimmt:

Das Plasma wurde mit einer Kupferlösung, bestehend aus Kupfernitrat 130 mmol/l, Triäthanolamin 500 mmol/l und Natriumchlorid 170 mmol/l versetzt. Dabei wurden die unveresterten Fettsäuren in Kupfersalze übergeführt. Diese wurden mit Chloroform extrahiert und mit Natriumdiäthyldithiocarbaminat zu einem gelblichen Farbkomplex umgesetzt. Die Farbintensität ist proportional der Fettsäurekonzentration und wurde bei einer Wellenlänge von Hg 436 nm gemessen.

Die Durchführung erfolgte anhand einer von der Firma Boehringer-Ingelheim entwickelten Testpackung.

3.2.4. Mathematische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Hauptversuche A und B erfolgte durch den MANN-WHITNEY-WILCOXON-Test (U-Test). Es wurde jeweils die Kontrollgruppe mit einer der Versuchstiergruppen verglichen.

4. Ergebnisse

4.1. Vorversuch 1

4.1.1. Glucosebestimmung

Die arithmetrischen Mittelwerte und Standartabweichungen der, beim Vorversuch 1 gemessenen Werte für die Glucosekonzentration im Plasma nach Verabreichung von Cortisol (15,0 mg/kg), Prednisolon (15,0 mg/kg), Cortison (20,0 mg/kg), Dexamethason (1,5 mg/kg), Corticosteronacetat (15,0 mg/kg) und DOC (15,0 mg/kg) zeigt Tabelle 8. In den Abbildungen 2 und 3 sind die Werte aus Tabelle 8 graphisch dargestellt.

Die Glucosekonzentration im Plasma der nicht hormonbehandelten Vergleichstiere betrug ($\bar{x} \pm s$), wenn alle Einzelversuche berücksichtigt werden, zwischen 10 und 17 mmol/l. Verfolgt man den Verlauf der Glucosekonzentration im Plasma der hormonbehandelten Tiere, so zeigen die, für die verschiedenen Präparate ermittelten Verlaufskurven, ein ähnliches Bild. Nach anfänglich niedrigen Werten (1 bzw. 2 Stunden p.i.)stiegen die Werte zu einem Maximum an und fielen erst allmählich wieder in den Bereich der Werte der Kontrolltiere ab.

Die höchsten Mittelwerte wurden bei den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon 24 Stunden p.i., bei Cortison, Dexamethason und DOC 10 Stunden p.i. und bei Corticosteronacetat 6 Stunden p.i. gemessen.

Unterschiedlich waren auch die, bei den einzelnen Versuchen gemessenen Maximalwerte. Die höchsten

Tabelle 8: Vorversuch 1

Einfluß verschiedener Corticoidhormone auf die Glucosekonzentration im Plasma

Behandlung		Glucosekonzentration im Plasma (mmol/l) Zeit nach Verabreichung des Corticoides (Stunden) 0	1	2	3	6	10	24	48	Kontroll-gruppen
Cortisol	n	10		6		6	6	6	6	18
(15,0	x̄	13,75		15,71		28,50	27,47	55,27	21,63	14,75
mg/kg)	s	0,98		2,38		3,97	1,72	8,65	8,73	2,21
	V%	7,1		15,1		13,9	6,3	15,6	40,4	15,0
Prednisolon	n	4	5		6	6	6	6	6	18
(15,0	x̄	11,89	13,66		16,04	17,97	17,40	34,26	18,28	11,81
mg/kg)	s	0,71	1,05		1,81	2,72	1,98	6,08	6,38	1,80
	V%	6,0	7,7		11,3	15,1	11,4	17,17	34,9	15,2
Cortison	n	4	6		6	6	6	6		15
20,0	x̄	13,98	16,51		17,21	17,18	17,59	13,14		14,08
mg/kg)	s	0,61	1,59		1,15	1,80	0,38	0,31		1,00
	V%	4,4	9,6		6,7	10,15	2,2	2,3		7,1
Dexamethason	n	4	6		6	6	6	6		15
	x̄	13,56	13,41		15,04	22,26	23,31	11,80		13,12
(1,5 mg/kg)	s	0,92	1,10		1,31	1,93	2,42	0,94		1,58
	V%	6,8	8,2		8,7	8,7	10,4	8,0		12,0
Corticosteronacetat	n	4	6		6	6	6	6		15
	x̄	12,79	15,05		18,76	19,06	16,24	12,08		12,96
(15,0	s	0,98	1,06		1,39	1,79	1,43	0,75		1,44
mg/kg)	V%	7,7	7,0		7,4	9,4	8,8	6,2		11,1
DOC	n	4	6		6	5	6	6		15
(15,0	x̄	11,57	12,11		15,83	14,96	16,80	13,14		12,41
mg/kg)	s	1,35	1,27		0,77	2,04	2,61	1,43		1,58
	V%	11,7	10,5		4,86	13,6	15,5	10,9		12,7

Abb. 2: Vorversuch 1

GLUCOSE [mmol/l]

○—○ Cortisol $\bar{x} \pm s$ ——— Kontrollen $\bar{x}$

□—□ Prednisolon $\bar{x} \pm s$ – – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$

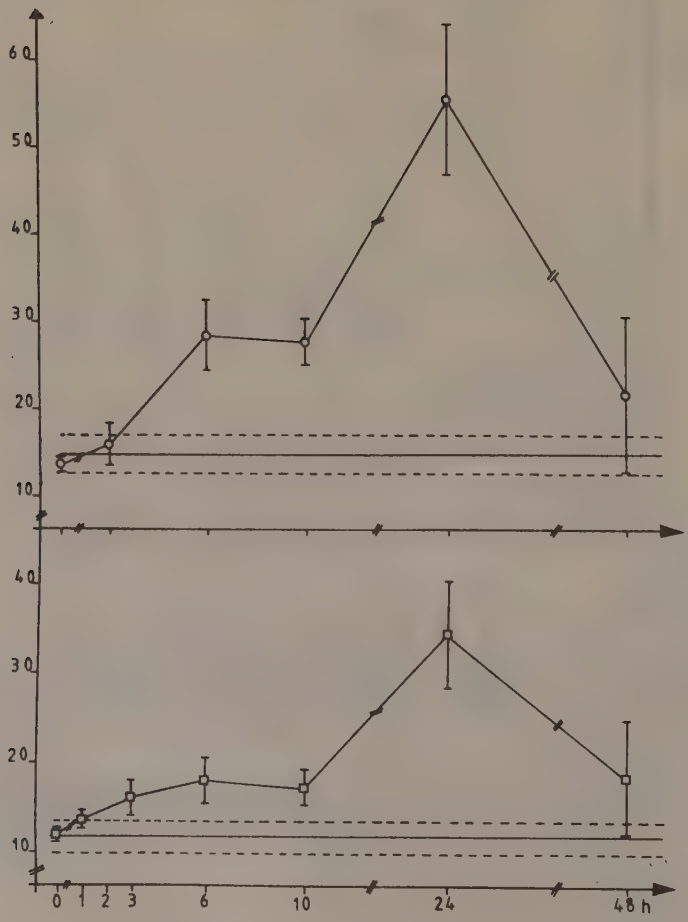
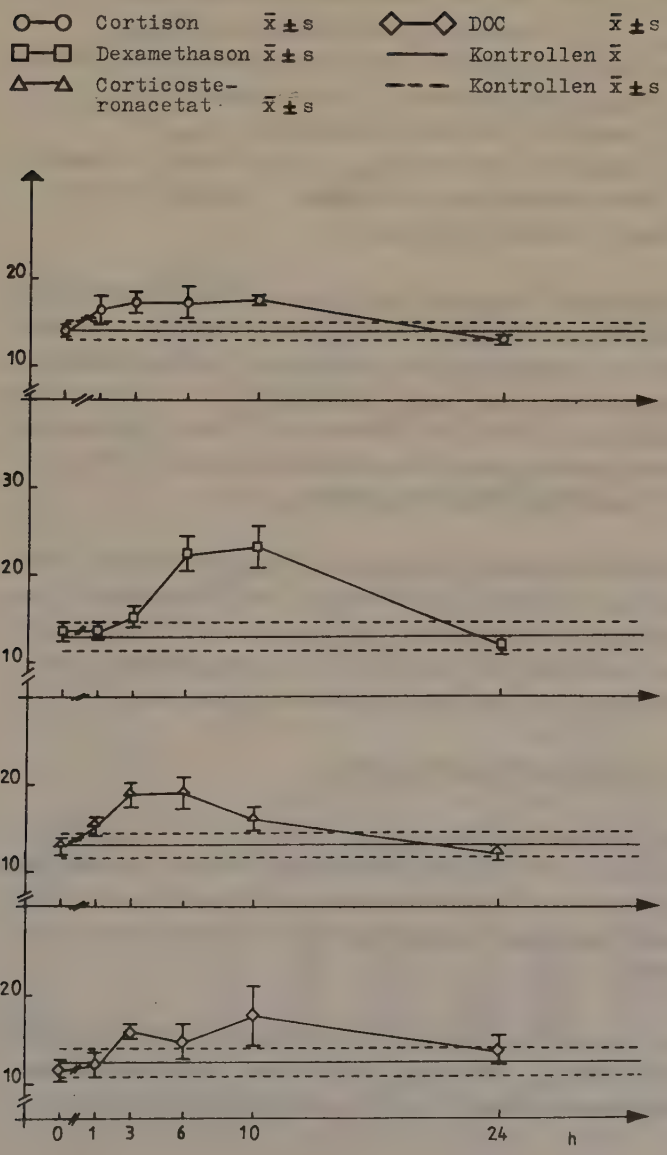


Abb. 3: Vorversuch 1

GLUCOSE [mmol/l]



Werte wurden bei den Versuchen mit Cortisol ($\bar{x}_{Max.}$: 55,27 mmol/l) und Prednisolon ($\bar{x}_{Max.}$: 34,26 mmol/l) erzielt. Bei den Versuchen mit Cortison ($\bar{x}_{Max.}$: 17,59 mmol/l), Dexamethason ($\bar{x}_{Max.}$: 23,31 mmol/l), Corticosteronacetat ($\bar{x}_{Max.}$: 19,06 mmol/l) und DOC ($\bar{x}_{Max.}$: 16,80 mmol/l) lagen die Werte wesentlich niedriger. (Tabelle 8: Vorversuch 1 siehe Blatt Nr.69)

Während nach Verabreichung von Cortison, Corticosteronacetat und DOC die Glucosekonzentration 24 Stunden p.i. wieder auf das Niveau der Kontrolltiere abgesunken war, war bei den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon selbst 48 Stunden p.i. noch eine deutliche Erhöhung der Glucosekonzentration im Plasma der Versuchstiere feststellbar.

Die Schwankungsbreite der Werte war besonders hoch bei den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon (Variationskoeffizienten (V.) zwischen 6,3 und 40,4 % bzw. zwischen 7,7 und 34,9 %) im Vergleich zu den Versuchen mit den übrigen Hormonpräparaten.

4.1.2. Harnsäurebestimmung

Die Harnsäurebestimmung im Vorversuch 1 ergab die, in Tabelle 9 und den Abbildungen 4 und 5 wiedergegebenen Werte. Die verabreichten Hormonpräparate und deren Dosierung wurde bereits in Punkt 4.1.1. erwähnt.

Die Harnsäurekonzentration im Plasma der Kontrolltiere betrug, wenn die, bei allen Einzelversuchen gemessenen Werte ($\bar{x} \pm s$) berücksichtigt werden,

Tabelle 9: Vorversuch 1

Einfluß verschiedener Corticoidhormone auf die Harnsäurekonzentration im Plasma

Behandlung		Harnsäurekonzentration im Plasma (µmol/l)							
		Zeit nach Verabreichung des Corticoides (Stunden)							
		0	1	2	3	6	10	24	Kontroll-gruppen
Cortisol	n	10		6		6	6	6	16
(15,0 mg/kg)	x̄	194		459		459	460	417	211
	s	49		78		30	71	33	65
	V%	25,2		17,0		6,5	12,7	7,9	30,8
Prednisolon	n	4	5		6	6	6	6	15
(15,0 mg/kg)	x̄	240	327		496	465	486	446	237
	s	38	74		80	56	66	40	62
	V%	15,8	22,6		16,1	12,0	13,6	9,0	26,2
Cortison	n	4	6		6	6	6	6	15
(20,0mg/kg)	x̄	188	198		296	338	313	223	199
	s	26	39		78	71	52	53	40
	V%	13,8	19,7		26,3	21,0	16,6	23,8	20,1
Dexametha-	n	4	6		6	6	6	6	15
son	x̄	250	409		496	477	403	247	226
(1,5 mg/kg)	s	30	84		92	76	63	83	62
	V%	12,0	20,5		18,5	15,9	15,6	33,6	27,4
Corticoste-	n	4	6		6	6	6	6	15
ronacetat	x̄	202	363		429	500	433	281	203
(15,0mg/kg)	s	35	68		54	62	27	57	59
	V%	17,3	18,7		12,6	12,4	6,2	20,3	29,1
DOC	n	4	6		6	5	6	6	15
(15,omg/kg)	x̄	283	468		474	416	326	353	306
	s	35	73		77	86	75	67	54
	V%	12,4	15,6		16,2	20,7	23,0	19,0	17,6

Abb. 4: Vorversuch 1

HARNSÄURE [µmol/l]

○—○ Cortisol $\bar{x} \pm s$ —— Kontrollen $\bar{x}$

□—□ Prednisolon $\bar{x} \pm s$ – – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$

◇—◇ Cortison $\bar{x} \pm s$

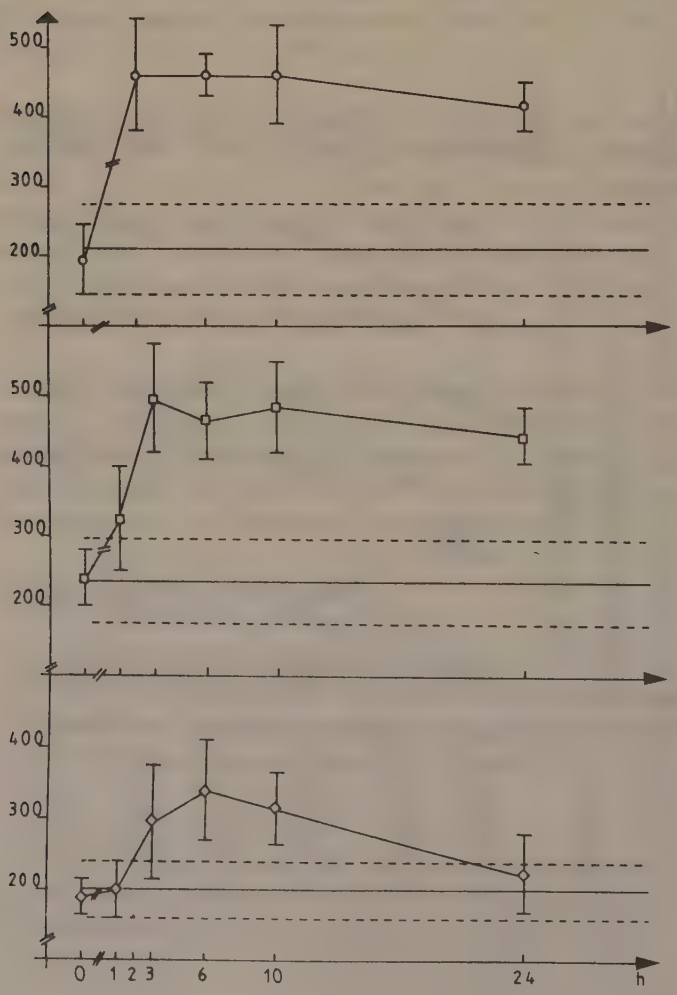
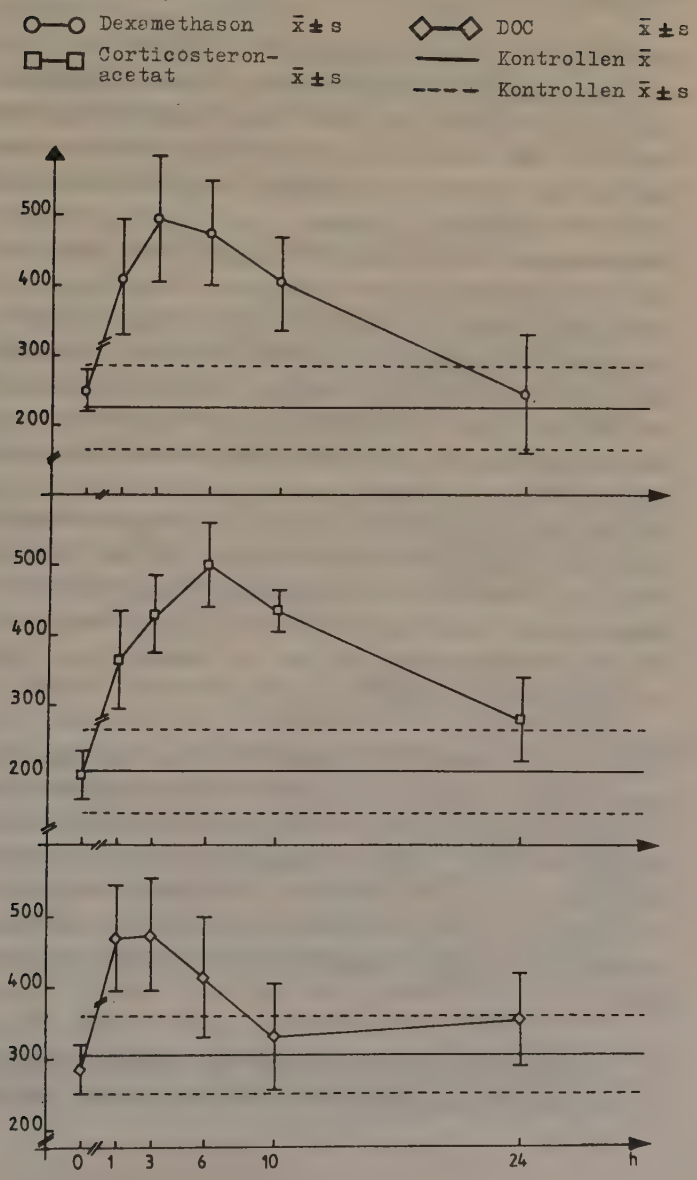


Abb. 5: Vorversuch 1



zwischen 144 und 360 µmol/l.

Im Plasma der hormonbehandelten Tiere stieg die Harnsäurekonzentration schon 1 bzw. 2 Stunden nach Verabreichung des jeweiligen Hormon-Präparates über die, bei den Kontrolltieren gemessenen Werte an. Nur bei dem Versuch mit Cortison erfolgte der Anstieg erst etwas später (3 Stunden p.i.). Prednisolon und Dexamethason führten auch 3 Stunden p.i., Cortison und Corticosteronacetat auch noch 6 Stunden p.i. zu einem Ansteigen der Werte. Bei den Versuchen mit Cortison, Dexamethason, Corticosteronacetat und DOC sank die Harnsäurekonzentration im Plasma nach Erreichen der jeweiligen Maximalwerte allmählich wieder ab und lag zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme (24 Stunden p.i.) wieder auf einem ähnlichen Niveau, wie die Werte der Kontrolltiere. Im Gegensatz dazu waren die Harnsäurekonzentrationen bei den mit Cortisol und Prednisolon behandelten Tieren, auch 24 Stunden p.i. noch fast auf der gleichen Höhe, wie bei den Blutentnahmen 3;6 und 10 Stunden p.i.(Tabelle 9: Vorversuch 1 siehe Blatt Nr. 73)

Die Werte bildeten bei beiden Hormonen mehrere Stunden lang ein Plateau und sanken dann nur sehr langsam wieder ab. Die Plateaubildung war auch bei den Verlaufskurven der anderen Hormone erkennbar (Cortison: 3-10 Std. p.i., Dexamethason: 3-6 Std. p.i., DOC: 1-3 Std. p.i.) doch blieben die Werte bei den Versuchen mit diesen Hormonen nicht so lange auf gleicher Höhe.

Die höchsten Mittelwerte lagen bei allen Versuchen in dem Bereich zwischen 400 und 500 µmol/l; nur nach

Cortisonverabreichung wurde ein etwas niedrigerer Höchstwert ($\bar{x}_{Max.}$: 338 µmol/l) gemessen. Die Schwankungsbreite der Mittelwerte war bei den verwendeten Hormonpräparaten etwa gleichmäßig weit. Die Werte variierten durchschnittlich um 16,9 % ($\bar{x}$ der Variationskoeffizienten aller Versuchstiergruppen) um den jeweiligen Mittelwert.

4.1.3. Bestimmung der Freien Fettsäuren

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte der Konzentrationen an Freien Fettsäuren (FFA) und die Standartabweichungen der Werte nach Verabreichung der unter 4.1.1. aufgeführten Corticoidhormone in den angegebenen Dosierungen dargestellt.

Abbildung 6 und 7 zeigen die Verlaufskurven für die FFA-Konzentration im Plasma nach Verabreichung der verschiedenen Hormonpräparate. (Tabelle 10: Vorversuch 1 siehe Blatt Nr. 78)

Die Konzentration an FFA im Plasma der Kontrolltiere lag, wenn alle Versuche berücksichtigt werden ($\bar{x} \pm s$) in dem Bereich zwischen 0,26 und 0,50 mmol/l. Die Änderung der FFA-Konzentration im Plasma der hormonbehandelten Tiere zeigte bei allen Präparaten einen ähnlichen Verlauf. Die höchsten Mittelwerte wurden jeweils bei der 1. Blutentnahme p.i. gemessen. Bei dem Versuch mit Cortisol war dies 2 Stunden nach Hormonverabreichung, bei den anderen Versuchen 1 Stunde p.i. der Fall. Zum Zeitpunkt der 2. Blutentnahme (3 bzw. 6 Stunden p.i.) lagen die Mittelwerte bereits entweder wieder auf dem Niveau der Kontrolltiere (Cortisol, Cortison, Dexamethason und

Tabelle 10: Vorversuch 1

Einfluß verschiedener Corticoidhormone auf die FFA-Konzentration im Plasma

FFA-Konzentration im Plasma (mmol/l)

Behandlung		Zeit nach Verabreichung des Corticoides (Stunden)							
		0	1	2	3	6	10	24	Kontroll-gruppen
Cortisol	n	9		6		6	6	6	16
(15,0 mg/kg)	x̄	0,40		0,72		0,45	0,32	0,40	0,38
	s	0,11		0,31		0,09	0,04	0,08	0,12
	V%	27,5		43,0		20,0	32,5	20,0	31,6
Prednisolon	n	4	5		6	6	6	6	15
(15,0 mg/kg)	x̄	0,36	0,74		0,50	0,51	0,36	0,31	0,38
	s	0,06	0,22		0,18	0,10	0,09	0,05	0,08
	V%	16,7	29,7		36,0	19,6	25,0	16,1	21,0
Cortison	n	4	6		6	6	6	6	15
(20,0 mg/kg)	x̄	0,36	0,62		0,48	0,44	0,48	0,42	0,39
	s	0,04	0,13		0,07	0,12	0,07	0,09	0,09
	V%	11,1	20,9		14,6	27,3	14,6	21,4	23,0
Dexamethason	n	4	6		6	6	6	6	15
(1,5 mg/kg)	x̄	0,35	0,62		0,47	0,39	0,35	0,37	0,39
	s	0,05	0,20		0,18	0,14	0,07	0,08	0,08
	V%	14,3	32,2		38,3	35,9	20,0	21,6	20,5
Corticoste-	n	4	6		6	5	6	6	15
ronacetat	x̄	0,39	0,71		0,51	0,38	0,42	0,39	0,38
(15,0 mg/kg)	s	0,08	0,17		0,26	0,11	0,17	0,03	0,09
	V%	20,5	23,9		51,0	28,9	40,5	7,7	23,7
DOC	n	4	6		6	5	6	6	15
(15,0 mg/kg)	x̄	0,33	0,49		0,39	0,42	0,41	0,41	0,36
	s	0,05	0,08		0,07	0,10	0,10	0,09	0,10
	V%	15,1	16,3		17,9	23,8	24,4	21,9	27,8

Abb. 6: Vorversuch 1

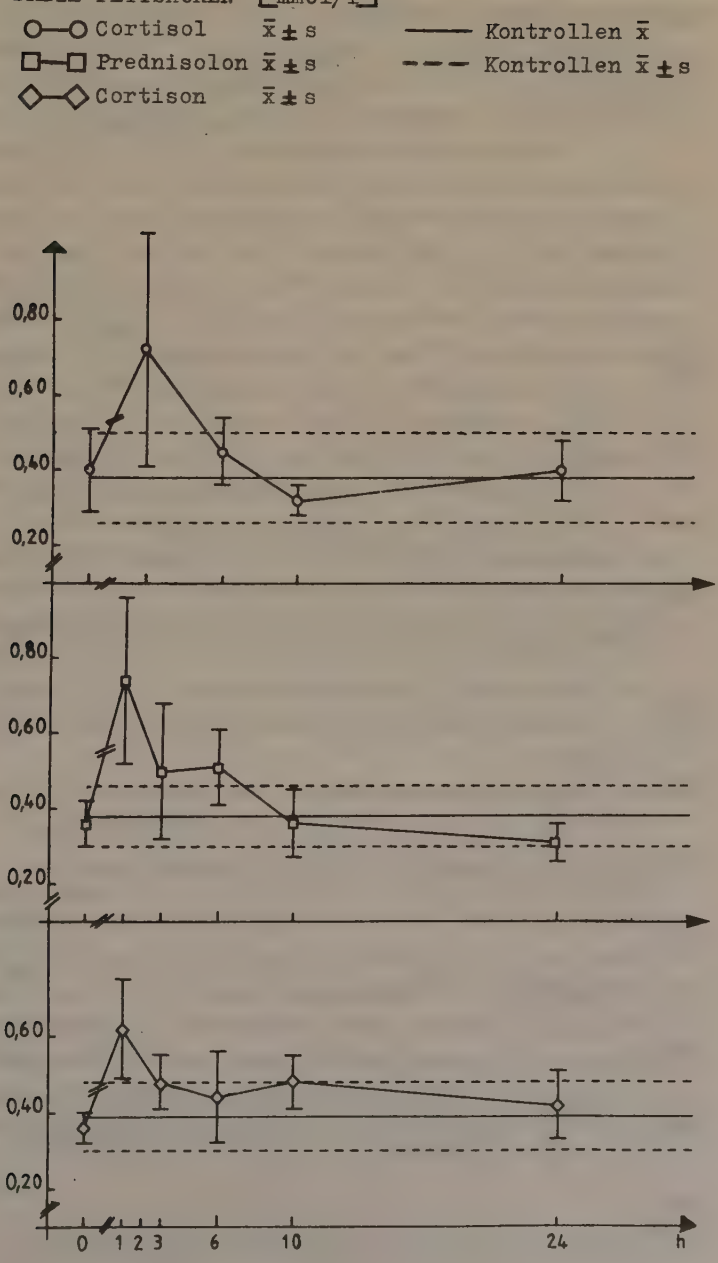
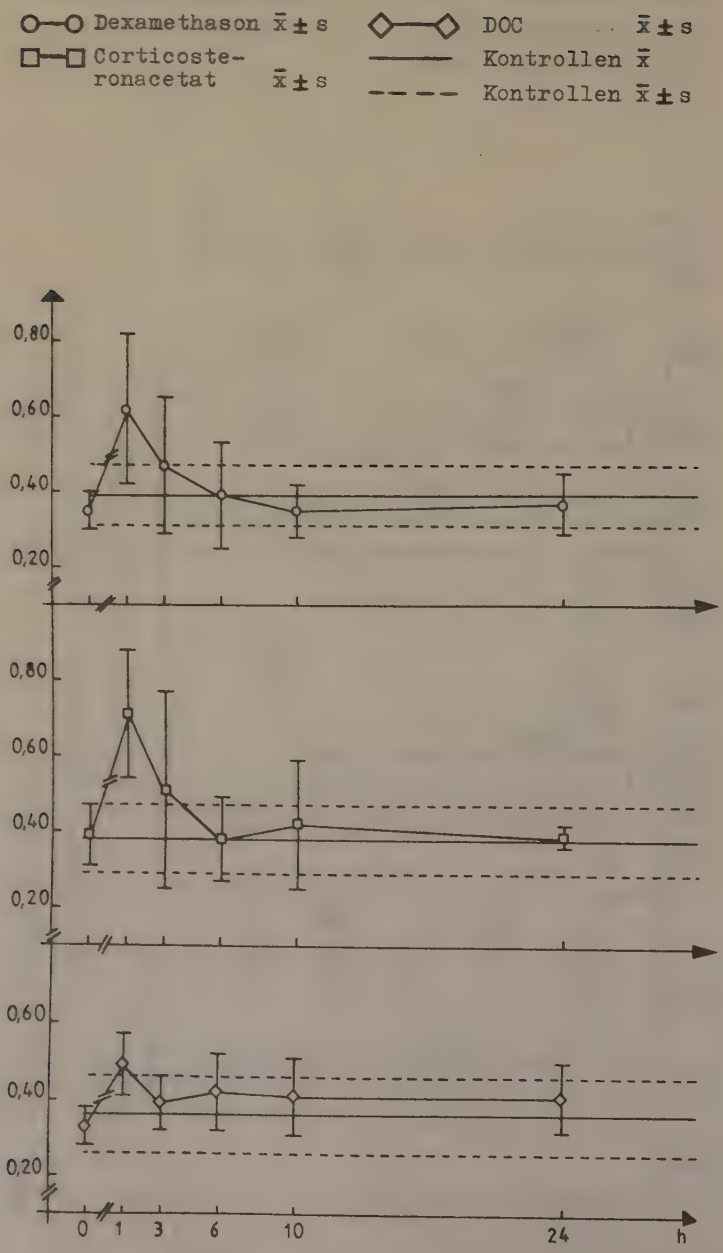


Abb. 7: Vorversuch 1

FREIE FETTSÄUREN [mmol/l]



DOC) oder unweit darüber (Prednisolon und Corticosteronacetat). Zum Zeitpunkt der beiden letzten Blutentnahmen (10 und 24 Stunden p.i.) war bei keinem der Versuche mehr eine Erhöhung der FFA-Konzentration im Vergleich zu den Kontrolltieren feststellbar. Die höchsten Mittelwerte lagen, außer bei dem Versuch mit DOC, in dem Bereich zwischen 0,60 und 0,80 mmol/l. Cortisol ($\bar{x}_{Max.}$: 0,72 mmol/l), Prednisolon ($\bar{x}_{Max.}$: 0,74 mmol/l) und Corticosteronacetat ($\bar{x}_{Max.}$: 0,71 mmol/l) führten zu den höchsten Werten. Die Maximalwerte bei den Versuchen mit Cortison und Dexamethason lagen jeweils bei $\bar{x}_{Max.}$: 0,62 mmol/l. DOC führte in der verwendeten Dosis (15,0 mg/kg) nur zu einem Anstieg der FFA-Konzentration auf durchschnittlich 0,49 mmol/l.

Auffallend sind die hohen Standartabweichungen vor allem bei den Mittelwerten, die eine Erhöhung der FFA-Konzentration anzeigen (Cortisol: 2 Std. p.i., Prednisolon: 1 und 3 Std. p.i., Dexamethason: 1 und 3 Std. p.i., Corticosteronacetat: 1 und 3 Std. p.i.) mit Variationskoeffizienten zwischen 23,9 und 51,0 %.

4.1.4. Festlegung der Blutentnahmezeitpunkte für den Hauptversuch A

Nach Ablauf des Vorversuchs 1 wurde aus technischen Gründen (Anzahl der Versuchstiere) beschlossen, die Zahl der zu untersuchenden Hormone auf 5 zu reduzieren. Da auch die entzündungshemmende Wirkung der Corticoidhormone untersucht werden sollte, wurde beschlossen DOC, bei dem die geringste entzündungshemmende Wirkung zu erwarten war, nicht mehr weiter zu berücksichtigen.

Der Vorversuch 1 ermöglichte es, anhand der Verlaufskurven für die verschiedenen Hormone, geeignete Zeitpunkte für die Blutentnahmen im Hauptversuch A auszuwählen. Als optimal wurden in diesem Zusammenhang diejenigen Meßzeitpunkte angesehen, bei denen die Verlaufskurven im Vorversuch 1 jeweils ein Maximum oder ein Plateau gebildet hatten.

Zur Glucosebestimmung mußten 2 verschiedene Blutentnahmezeitpunkte festgelegt werden, da sich die Verlaufskurven von Cortisol und Prednisolon bei der Glucosebestimmung im Vorversuch 1 deutlich von denen der übrigen Hormonpräparate unterschieden hatten.

Der Meßzeitpunkt für die Glucosebestimmung (T_G) wurde für Cortisol und Prednisolon 24 Stunden p.i. festgelegt; für Cortison, Dexamethason und Corticosteronacetat wurde T_G = 10 Stunden p.i. bestimmt. Als Meßzeitpunkte für die Harnsäurebestimmung (T_H) und die freien Fettsäuren (T_F) wurde, da in beiden Fällen die verschiedenen Kurven im Vorversuch 1 einen ähnlichen Verlauf zeigten, nur jeweils 1 Meßzeitpunkt für alle Versuche bestimmt:

T_H = 6 Stunden p.i.

T_F = 1 Stunde p.i.

4.2. Vorversuch 2

In den Tabellen 11, 12 und 13 sind die Ergebnisse des Vorversuches 2 wiedergegeben. Da pro verabreichter Hormondosis nur jeweils 2 Werte für Glucose-, Harnsäure- und FFA-Konzentration im Plasma bestimmt wurden, wurde auf eine graphische Darstellung ver-

zichtet.

Aus den Werten läßt sich jedoch ablesen, daß für die verschiedenen Hormone bei steigenden Dosierungen auch ansteigende Werte für die Glucose- und Harnsäurekonzentrationen im Plasma gemessen wurden. Die Werte für die Konzentration an freien Fettsäuren zeigen i.a. keine deutlich ansteigende Tendenz, obwohl auch hier die höchsten Werte hauptsächlich bei höheren Dosierungen gemessen wurden.

Für den Hauptversuch A wurden für jedes der fünf Corticoidhormone 5 (bei Prednisolon 6) verschiedene Dosierungen festgelegt. Dabei wurde sowohl eine relativ niedrige als auch eine vergleichsweise hohe Dosierung gewählt, um die Reaktionsspanne der Tiere für die drei Meßgrößen möglichst ganz zu erfassen; die übrigen Dosierungen lagen jeweils in dem Bereich zwischen diesen oberen und unteren Grenzdosierungen. Bei Dexamethason wurde schon bei der niedrigsten Dosierung im Vorversuch 2 (0,02 mg/kg KGW) eine deutliche Erhöhung vor allem der Harnsäurekonzentration im Vergleich zu den Kontrolltieren im Vorversuch 1 festgestellt, deshalb wurde als niedrigste Dosierung für den Hauptversuch A eine noch niedrigere Dosierung (0,01 mg/kg KGW) festgesetzt.

Die für den Hauptversuch A festgelegten Dosierungen waren:

Cortisol: 0,1 - 1,0 - 3,0 - 5,0 und 15,0 mg/kg KGW,
Prednisolon: 0,5 - 3,0 - 5,0 - 10,0 - 15,0 und 20,0 mg/kg KGW,
Cortison: 3,0 - 10,0 - 15,0 - 20,0 und 30,0 mg/kg KGW
Dexamethason: 0,01 - 0,05 - 0,2 - 1,0 - 2,0 mg/kg KGW

Corticosteronacetat: 0,1 - 1,0 - 5,0 - 10,0 und 15,0 mg/kg KGW.

Tabelle 11: Vorversuch 2

Einfluß von Cortisol und Prednisolon auf Glucose-, Harnsäure- und FFA-Konzentration im Plasma bei unterschiedlichen Hormondosierungen

CORTISOL

	Konzentration im Plasma		
Dosis (mg/kg KGW)	Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
0,01	13,10	385	0,47
	14,82	393	0,53
0,05	15,04	289	0,49
	13,60	361	0,35
0,1	14,15	340	0,46
	13,71	-	0,42
0,5	11,43	370	0,48
	11,32	331	0,53
1,0	12,71	372	0,36
	13,76	353	0,57
3,0	25,42	523	0,59
	20,98	654	0,65
5,0	30,69	531	0,62
	31,97	476	0,47
10,0	27,31	391	0,62
	23,03	421	0,77
15,0	33,13	500	0,63
	32,58	539	0,71

PREDNISOLON

Dosis (mg/kg KGW)	Konzentration im Plasma: Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
0,2	12,38	236	0,24
0,5	16,48	297	0,31
	15,59	342	0,47
	13,71	424	0,33
1,0	18,98	359	0,35
	16,59	357	0,62
3,0	15,48	420	0,55
	13,83	342	0,39
5,0	25,36	578	0,40
	13,54	340	0,57
10,0	43,34	416	0,40
	26,92	476	0,55
15,0	31,97	404	0,47
	25,92	519	0,29
20,0	34,13	507	0,45
	41,24	523	0,60
30,0	30,75	448	0,47
	32,58	---	0,39

Tabelle 12: Vorversuch 2

Einfluß von Cortison und Dexamethason auf Glucose-, Harnsäure- und FFA-Konzentration im Plasma bei unterschiedlichen Hormondosierungen

CORTISON

Dosis (mg/kg KGW)	Konzentration im Plasma: Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
0,2	11,38	178	0,36

Dosis (mg/kg KGW)	Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
	13,54	208	0,47
0,5	10,71	250	0,50
	12,88	272	0,24
1,0	12,60	346	0,38
	10,38	234	0,53
3,0	12,76	297	0,50
	12,54	331	0,57
5,0	10,49	208	0,42
	12,54	255	0,49
10,0	-	387	0,60
	11,82	290	0,57
15,0	14,76	246	0,53
	15,87	327	0,41
20,0	14,93	357	0,53
	13,21	420	0,60
25,0	19,92	442	0,50
	14,10	340	0,46
30,0	15,54	461	0,58
	19,26	402	0,67

DEXAMETHASON

Konzentration im Plasma

Dosis (mg/kg KGW)	Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
0,02	13,26	377	0,36
	16,21	463	0,27
0,05	12,65	370	0,47
	16,21	416	0,57
0,08	14,37	505	0,55
	14,98	361	0,41
0,1	17,70	389	0,45
	17,76	535	0,40
0,16	16,26	569	0,47

Dosis (mg/kg KGW)	Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
	15,04	519	0,50
0,2	17,59	476	0,46
	21,09	419	0,50
0,5	22,81	497	0,57
	23,31	457	0,40
1,0	21,59	439	0,47
	23,75	491	0,53
1,5	23,75	519	0,65
	22,64	465	0,44
2,0	25,20	476	0,58
	24,20	500	0,54

Tabelle 13: Vorversuch 2

Einfluß von Corticosteronacetat auf die Glucose-, Harnsäure- und FFA-Konzentration im Plasma bei unterschiedlichen Hormondosierungen

CORTICOSTERONACETAT

	Konzentration im Plasma		
Dosis (mg/kg KGW)	Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
0,1	13,37	230	0,33
	12,93	227	0,51
0,5	--	--	--
	15,15	297	0,62
1,0	17,21	301	0,51
	13,99	417	0,34
2,0	16,76	446	0,64
	13,37	476	0,48
5,0	16,04	476	0,32
	19,26	331	0,33
7,0	24,36	461	0,50

Dosis (mg/kg KGW)	Glucose (mmol/l)	Harnsäure (µmol/l)	Freie Fettsäuren (mmol/l)
	19,76	416	0,59
10,0	25,58	463	0,50
	23,03	565	0,38
12,0	25,69	416	0,45
	20,42	476	0,59
15,0	20,48	446	0,47
	25,09	495	0,54
20,0	21,03	433	0,63
	18,92	427	0,50

4.3. Hauptversuch A

4.3.1. Glucosebestimmung

In Tabelle 14 sind die Mittelwerte und Standartabweichungen der beim Hauptversuch A ermittelten Werte für die Glucosekonzentration im Plasma nach Verabreichung von Cortisol, Prednisolon, Cortison, Dexamethason und Corticosteronacetat in verschienden Dosierungen aufgeführt.

In den Abbildungen 8 und 9 sind die genannten Werte graphisch dargestellt.

Die mathematische Auswertung erfolgte durch den Wilcoxon-(U-)-Test (siehe Tabelle 18).

4.3.1.1. Cortisol

Die graphische Darstellung zeigt, daß ein Teil der Tiere auch schon bei den beiden niedrigsten Dosierungen (0,1 und 1,0 mg/kg) reagierte, während ein

Tabelle 14: Hauptversuch A

Einfluß verschiedener Corticoidhormone auf die Glucosekonzentration im Plasma bei unterschiedlichen Hormondosierungen

Behandlung		Glucosekonzentration im Plasma (mmol/l)						
Cortisol	Dosis (mg/kg)	0,1	1,0	3,0	5,0	15,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	$\bar{x}$	13,65	14,29	26,21	35,24	39,52		11,62
	s	4,85	4,63	7,47	8,59	5,99		1,82
	V%	35,5	32,4	28,5	24,4	15,1		15,7
Prednisolon	Dosis (mg/kg)	0,5	3,0	5,0	10,0	15,0	20,0	Kontrollen
	n	8	8	8	8	8	8	12
	$\bar{x}$	13,97	14,93	20,35	38,06	36,93	38,06	12,46
	s	2,15	0,82	4,59	8,23	3,23	5,77	2,50
	V%	15,4	5,5	22,5	21,6	8,7	15,2	19,8
Prednisolon (Wiederholungs-versuch)	Dosis (mg/kg)	0,5	3,0					Kontrollen
	n	8	8					4
	$\bar{x}$	11,29	16,07					13,52
	s	0,88	2,96					1,23
	V%	7,8	18,4					9,1
Cortison	Dosis mg/kg)	3,0	10,0	15,0	20,0	30,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	$\bar{x}$	14,69	15,09	18,01	17,68	16,32		14,56
	s	1,48	0,98	1,68	2,96	3,07		1,79
	V%	10,1	6,5	9,3	16,7	18,8		12,3
Dexamethason	Dosis (mg/kg)	0,01	0,05	0,2	1,0	2,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		9
	$\bar{x}$	14,60	15,27	16,11	20,79	23,86		12,68
	s	1,51	2,33	2,02	2,97	2,44		1,91
	V%	10,3	15,2	12,5	14,3	10,2		15,1
Corticosteron-acetat	Dosis (mg/kg)	0,1	1,0	5,0	10,0	15,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	$\bar{x}$	13,70	17,30	22,21	19,79	23,16		13,02
	s	0,90	2,56	3,10	1,79	3,98		1,56
	V%	6,9	14,8	13,9	9,0	17,2		12,0

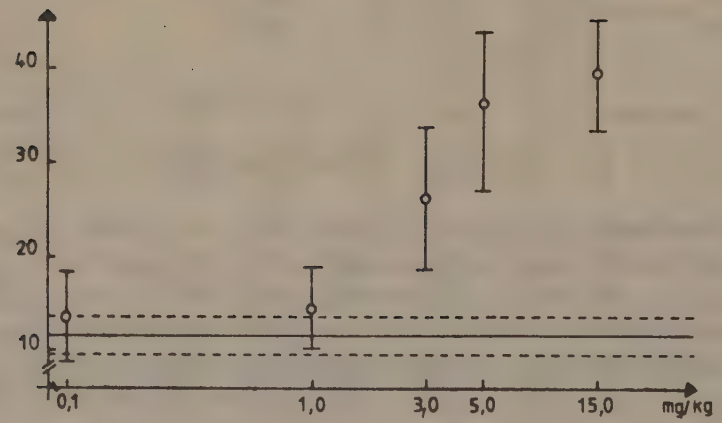
Abb.8: Hauptversuch A

GLUCOSE [mmol/l]

○ Cortisol $\bar{x} \pm s$ — Kontrollen $\bar{x}$

□ Prednisolon $\bar{x} \pm s$ --- Kontrollen $\bar{x} \pm s$

◇ (Wiederholungs-versuch) $\bar{x} \pm s$



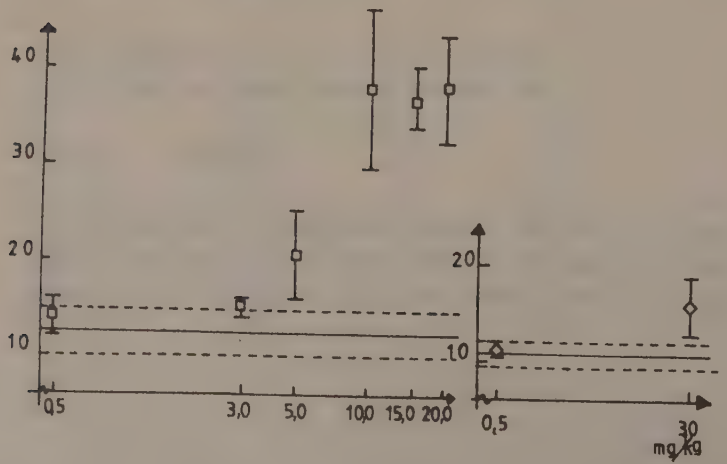


Abb. 9: Hauptversuch A

GLUCOSE [mmol/l]

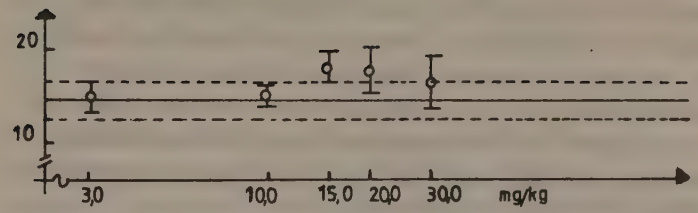
○ Cortison $\bar{x} \pm s$

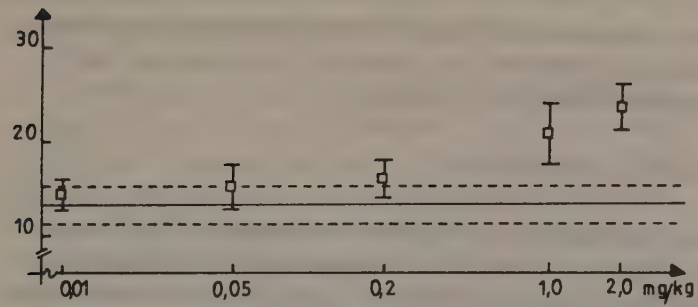
□ Dexamethason $\bar{x} \pm s$

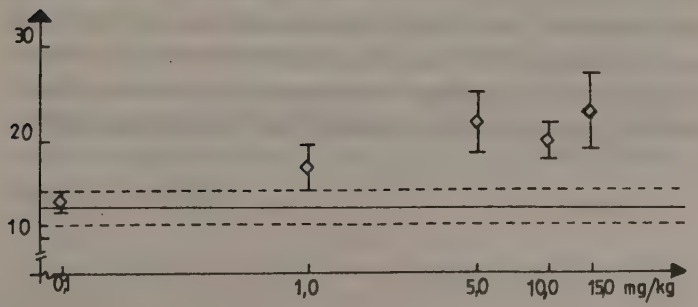
◇ Corticosteronacetat $\bar{x} \pm s$

——— Kontrollen $\bar{x}$

– – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$







anderer auf diese niedrigen Dosierungen noch nicht mit einer Erhöhung der Plasmaglucosekonzentration ansprach. Bei den drei höheren Dosierungen (3,0, 5,0 und 15,0 mg/kg) zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Plasmaglucosekonzentration bei den hormonbehandelten Tieren im Vergleich zu den nichtbehandelten Kontrolltieren (s. Tab. 18), deren Glucosekonzentration im Plasma ($\bar{x} \pm s$) zwischen 9,80 und 13,44 mmol/l betrug.

Zwischen den Dosierungen 1,0 und 3,0 mg/kg und 3,0 und 5,0 mg/kg war ein gleichmäßiger Anstieg der Höhe der Mittelwerte (14,29;26,21;35,24) um jeweils ca. 10 mmol/l feststellbar. Die Werte, die mit einer Dosis von 15,0 mg/kg erzielt wurden ($\bar{x}$:39,52 $\pm$ 5,99 mmol/l) lagen etwa auf der gleichen Höhe, wie die, die mit der Dosis von 5,0 mg/kg erzielt wurden ($\bar{x}$:35,24 $\pm$ 8,59 mmol/l).

Die Variation der Werte der behandelten Tiere war deutlich größer (V.: 15,1 bis 35,5 %) als die der Kontrolltiere (V.: 15,7 %).

4.3.1.2. Prednisolon

Bei den beiden niedrigsten Dosierungen (0,5 und 3,0 mg/kg) lagen die Mittelwerte für die Glucosekonzentration noch im bzw. an der oberen Grenze der Werte der Kontrolltiere ($\bar{x}\pm s$: 12,46 $\pm$ 2,50 mmol/l), was bedeutet, daß diese Hormondosen noch so gut wie keine Erhöhung des Glucosespiegels im Plasma bewirkten. Bei den folgenden Dosierungen (5,0;10,0; 15,0 und 20,0 mg/kg) wurde dagegen eine signifikante Er-

höhung der Werte gegenüber den Kontrollen festgestellt (s. Tabelle 18). Die Höhe der Mittelwerte stieg zwischen den Dosen 3,0 und 5,0 mg/kg (von 14,93 auf 20,35 mmol/l) und zwischen 5,0 und 10,0 mg/kg (von 20,35 auf 38,06 mmol/l) an. Die Mittelwerte der Dosierungen 10,0; 15,0 und 20,0 mg/kg lagen auf etwa gleichem Niveau (38,06; 36,93;38,06 mmol/l).

Während bei den beiden niedrigen Dosierungen nur geringe Schwankungen der Werte auftraten (V.: 5,5 und 15,4 %) variierten die Werte bei den höheren Dosierungen z.T. erheblich mehr (V.: 22,5;21,6;8,7; 15,2 %).

Der Hauptversuch A wurde mit den beiden niedrigsten Dosierungen zu einem späteren Zeitpunkt mit anderen Tieren wiederholt (s. 4.3.2.2.). Bei diesem Wiederholungsversuch wurde auch die Glucosekonzentration im Plasma noch einmal bestimmt.

Die Werte der Kontrolltiere lagen bei diesem Versuch zwischen 9,96 und 12,29 mmol/l ($\bar{x} \pm s$). Auch bei diesem Versuch lag der Mittelwert des Glucosespiegels der mit 0,5 mg/kg behandelten Tiere in diesem Bereich. Der Mittelwert der mit 3,0 mg/kg behandelten Tiere lag dagegen deutlich höher. Vergleicht man dagegen den Mittelwert (Dosis 3,0 mg/kg) der beim 1. Versuch gemessen wurde (14,93 $\pm$ 0,82) mit dem beim Wiederholungsversuch gemessenen (16,07 $\pm$ 2,96) so unterscheiden sich die Werte kaum (U-Test: kein signifikanter Unterschied). Mit dem Wiederholungsversuch wurden damit die, im 1. Versuch ermittelten Ergebnisse, was die Glucosebestimmung angeht, bestätigt.

4.3.1.3. Cortison

Die Glucosekonzentration im Plasma der mit 3,0 und 10,0 mg/kg behandelten Tiere lag auf einem ähnlichen Niveau wie die der Kontrolltiere (12,77 bis 16,35 mmol/l). Nur bei der Dosierung von 15,0 mg/kg wurde ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrolltieren festgestellt (s. Tabelle 18). Der Mittelwert dieser Gruppe lag mit 18,01 $\pm$ 1,68 mmol/l am höchsten. Die Werte für die höheren Dosierungen (20,0 und 30,0 mg/kg) lagen insgesamt etwas tiefer und unterschieden sich auch statistisch nicht signifikant von denen der Kontrolltiere. Die bei den behandelten Tieren gemessenen Variationskoeffizienten waren wesentlich niedriger als bei den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon. Die Werte schwankten innerhalb der Gruppen zwischen 6,5 und 18,8 % um den jeweiligen Mittelwert.

4.3.1.4. Dexamethason

Vergleicht man die Mittelwerte der Glucosekonzentration bei den einzelnen Dosierungen, so kann man einen fast geradlinigen, allmählichen Anstieg der Werte von der niedrigsten Dosierung (0,01 mg/kg) bis zur höchsten (2,0 mg/kg) feststellen. Signifikant höhere Werte wurden, im Vergleich zu den Werten der Kontrolltiere ($\bar{x}$: 12,68 $\pm$ 1,91) bei den drei höheren Dosierungen (0,2;1,0 und 2,0 mg/kg) errechnet (s. Tab. 18). Der höchste Mittelwert (bei 2,0 mg/kg) lag bei 23,86 $\pm$ 2,44 mmol/l. Die Werte schwankten innerhalb der Versuchstiergruppen ebenfalls weniger, als bei den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon. Die Variationskoeffizienten der hormonbehandelten

Gruppen lagen zwischen 10,2 und 15,2 %.

4.3.1.5. Corticosteronacetat

Bei der niedrigsten Dosierung (0,1 mg/kg) lagen Mittelwert und Standartabweichung der gemessenen Glucosekonzentration innerhalb des Bereiches der Werte der Kontrolltiere (zwischen 11,46 und 14,58 mmol/l). Bei allen höheren Dosierungen (1,0; 5,0;10,0 und 15,0 mg/kg) lagen Mittelwerte und Standartabweichungen über diesem Bereich. Die bei diesen Dosierungen gemessenen Werte waren signifikant höher als die Werte der Kontrolltiere (s. Tabelle 18). Eine steigende Tendenz der Werte ergab sich zwischen den Dosierungen 0,1 und 1,0 mg/kg ($\bar{x}_{0,1\ mg/kg}$: 13,70 ± 0,9 mmol/l; $\bar{x}_{1,0\ mg/kg}$: 17,30 ± 2,56 mmol/l) und zwischen 1,0 und 5,0 mg/kg ($\bar{x}_{5,0\ mg/kg}$: 22,21 ± 3,10 mmol/l).

Die Werte bei den Dosierungen 5,0 mg/kg (22,21 ± 3,10 mmol/l), 10,0 mg/kg (19,79 ± 1,79 mmol/l) und 15,0 mg/kg (23,16 ± 3,98 mmol/l) lagen auf etwa gleicher Höhe. Der höchste Mittelwert wurde mit der Dosis 15,0 mg/kg erzielt; hier schwankten auch die Werte innerhalb der Gruppe am meisten (V.:17,2%). Bei den übrigen Dosierungen blieben die Schwankungen geringer (Variationskoeffizienten zwischen 6,6 und 14,8 %). Die Variation der Werte war damit ähnlich, wie bei den Versuchen mit Dexamethason und Cortison.

4.3.1.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Glucosebestimmung im Hauptversuch A

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Cortison die Glucosekonzentration im Plasma auch in hohen Dosierungen nur relativ wenig beeinflußte. Dexamethason führte bei Dosen ab 0,2 mg/kg zu signifikanten Erhöhungen der Glucosekonzentration; Corticosteronacetat in Dosen ab 1,0 mg/kg. Mit diesen beiden Hormonen wurden mit den höchsten Dosierungen (2,0 bzw. 15,0 mg/kg) stärkere Erhöhungen der Glucosekonzentration (auf 23,86 ± 2,44 bzw. 23,16 ± 3,98 mmol/l) erzielt.

Bei Cortisol und Prednisolon wurden signifikante Erhöhungen der Glucosekonzentration ab Dosen von 3,0 bzw. 5,0 mg/kg festgestellt. Die mit den höheren Dosen (Cortisol: 5,0 und 15,0 mg/kg, Prednisolon: 10,0, 15,0 und 20,0 mg/kg) erzielten Mittelwerte lagen zwischen 30 und 40 mmol/l und waren damit erheblich höher, als die Werte bei den Versuchen mit Cortison, Dexamethason und Corticosteronacetat. Bei den hohen Werten traten i.a. starke Variationen der Werte innerhalb der Gruppen auf. (Tabelle 14: Hauptversuch A siehe Blatt Nr. 89)

4.4.2. Harnsäurebestimmung

Die Mittelwerte und Standartabweichungen, die im Hauptversuch A bei der Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Plasma nach Verabreichung der bereits erwähnten (s. 4.3.1.) Corticoidhormone, in verschiedenen Dosierungen gemessen wurden, sind in Tabelle 15 aufgeführt, und in den Abbildungen 10 und 11 graphisch dargestellt.

Die Ergebnisse des Wilcoxon-Testes, sind in Tabelle 18 zusammengefaßt.

Tabelle 15: Hauptversuch A

Einfluß verschiedener Corticoidhormone auf die Harnsäurekonzentration im Plasma bei unterschiedlichen Hormondosierungen

Behandlung		Harnsäurekonzentration im Plasma (µmol/l)						
Cortisol	Dosis (mg/kg)	0,1	1,0	3,0	5,0	15,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	$\bar{x}$	325	431	490	560	480		339
	s	68	70	35	100	76		66
	V%	20,9	16,2	7,1	17,8	15,8		19,5
Prednisolon	Dosis (mg/kg)	0,5	3,0	5,0	10,0	15,0	20,0	Kontrollen
	n	8	8	8	8	8	8	12
	$\bar{x}$	548	495	397	399	478	491	307
	s	130	83	33	38	51	78	77
	V%	23,7	16,8	8,3	9,5	10,7	15,9	25,1
Prednisolon (Wiederholungs-versuch)	Dosis (mg/kg)	0,5	3,0					Kontrollen
	n	8	8					4
	$\bar{x}$	374	438					258
	s	28	79					15
	V%	7,5	18,0					5,8
Cortison	Dosis (mg/kg)	3,0	10,0	15,0	20,0	30,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	$\bar{x}$	261	253	255	456	529		280
	s	57	36	32	70	70		57
	V%	21,8	14,2	12,5	15,3	13,2		20,3
Dexamethason	Dosis (mg/kg)	0,01	0,05	0,2	1,0	2,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	$\bar{x}$	434	423	416	457	531		297
	s	67	29	57	60	45		62
	V%	15,4	6,8	13,7	13,1	8,5		20,9
Corticoste-ronacetat	Dosis (mg/kg)	0,1	1,0	5,0	10,0	15,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	$\bar{x}$	254	378	402	503	499		251
	s	40	64	37	48	98		37
	V%	15,7	16,9	9,2	9,5	19,6		14,7

Abb.10: Hauptversuch A

HARNSÄURE [µmol/l]

○ Cortisol $\bar{x} \pm s$ —— Kontrollen $\bar{x}$

□ Prednisolon $\bar{x} \pm s$ – – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$

◇ " (Wiederholungsversuch) $\bar{x} \pm s$

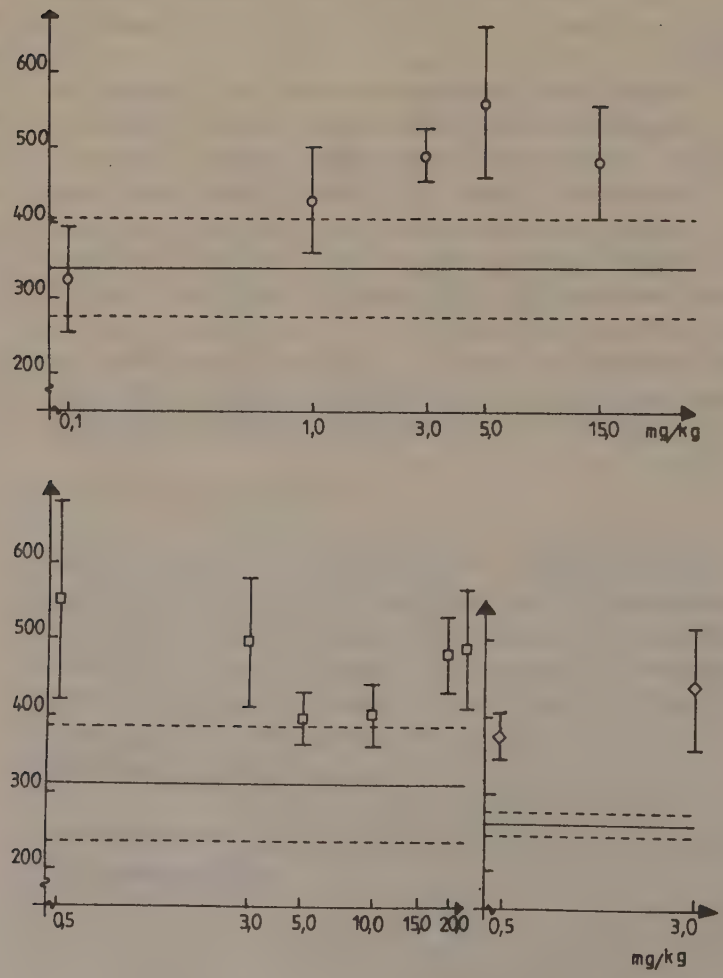
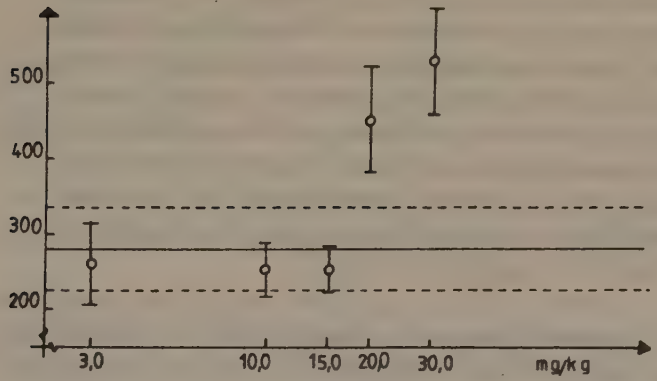


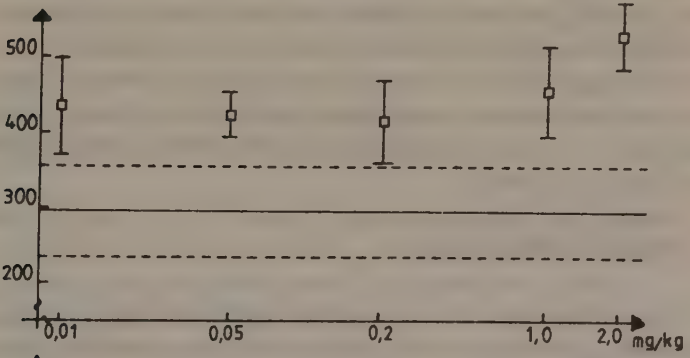
Abb.11: Hauptversuch A

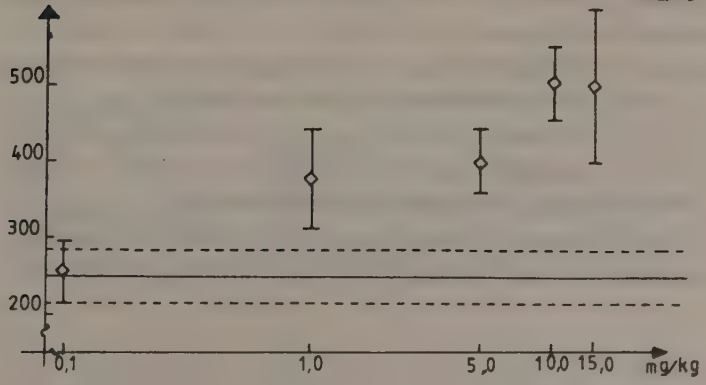
HARNSÄURE [µmol/l]

○ Cortison $\bar{x} \pm s$
□ Dexamethason $\bar{x} \pm s$
◇ Corticosteron-acetat $\bar{x} \pm s$

—— Kontrollen $\bar{x}$
– – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$







4.4.2.1. Cortisol

Aus Abbildung 10 geht hervor, daß mit steigender Hormondosierung auch ein Ansteigen der Harnsäurekonzentration im Plasma der Versuchstiere bis zu einer Dosis von 5,0 mg/kg verbunden war. Während bei der niedrigsten Dosierung (0,1 mg/kg) noch keine signifikante Erhöhung der Werte feststellbar war, ergaben sich bei allen höheren Dosierungen Werte, die signifikant höher waren, als die der Kontrolltiere (bei 1,0 mg/kg: $p<0,05$; bei 3,0 ; 5,0 und 15,0 mg/kg : $p<0,01$)

Der höchste Mittelwert wurde bei der Dosis 5,0 mg/kg gemessen ($\bar{x}$: 560 $\pm$ 100 µmol/l). Bei der Dosis von 15,0 mg/kg fielen die Werte auf ein etwas niedrigeres Niveau ab ($\bar{x}$: 480 $\pm$ 76 µmol/l). Die Werte schwankten bei den behandelten Tieren zwischen 7,1 und 20,9 % um den jeweiligen Mittelwert. Der Bereich, in dem die Werte der Kontrolltiere lagen, war zwischen 273 und 405 µmol/l.

4.4.2.2. Prednisolon

Die in Abbildung 10 dargestellten Mittelwerte und Standartabweichungen zeigen, daß auch schon bei den beiden niedrigsten Dosierungen (0,5 und 3,0 mg/kg) sehr deutliche Erhöhungen der Harnsäurekonzentration im Plasma der Versuchstiere auftraten ($\bar{x}_{0,5\ mg/kg}$: 548 $\pm$ 130 µmol/l und $\bar{x}_{3,0\ mg/kg}$: 495 $\pm$ 83 µmol/l). Bei den beiden folgenden Dosierungen lagen die Werte jeweils um ca. 100 µmol/l niedriger ($\bar{x}_{5,0\ mg/kg}$: 397 $\pm$ 33 µmol/l und $\bar{x}_{10,0\ mg/kg}$: 399 $\pm$ 38 µmol/l), während bei den beiden höchsten Dosierungen wieder

ein Anstieg der Werte erfolgte ($\bar{x}_{15,0\ mg/kg}$: 478 ± 51 µmol/l und $\bar{x}_{20,0\ mg/kg}$: 491 ± 78 µmol/l). Alle Werte waren bei den Versuchstieren signifikant höher, als bei den Kontrolltieren (s. Tabelle 18).

Die Werte schwankten besonders bei den beiden niedrigsten und bei der höchsten Dosierung (V.: 23,7 %, 16,8 % und 15,9 %), während die mittleren Werte weniger variierten (V.: 8,3 %, 9,5 % und 10,7 %). Auch bei den Kontrolltieren, deren Harnsäurekonzentration zwischen 230 und 384 µmol/l betrug ($\bar{x}$ ± s) ergaben sich relativ starke Schwankungen (V.: 25,1 %).

Die Ergebnisse dieses Versuches unterschieden sich, wie nach Abschluß des Hauptversuches A festgestellt wurde, insofern von den übrigen Teilversuchen, als bei niedrigen Dosierungen z.T. erheblich höhere Harnsäurewerte gemessen worden waren, als bei den höheren Dosierungen, und eine Dosisabhängigkeit nicht erkennbar wurde, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den anderen Hormonen.

Der Versuch wurde deshalb nach Abschluß des Hauptversuches zu einem späteren Zeitpunkt und mit anderen Tieren gleicher Rasse und gleichen Alters wiederholt, um nachzuprüfen, ob die Ergebnisse des ersten Versuches reproduzierbar wären.

Bei den Wiederholungsversuch wurden nur vier Kontrolltiere mitgeführt, deren Harnsäurewerte nur wenig voneinander abwichen (V.: 5,8 %).

Auch bei diesem Wiederholungsversuch lagen die Mittelwerte und Standartabweichungen bei beiden Dosie-

rungen (0,5 und 3,0 mg/kg) deutlich über dem Bereich der Werte der Kontrolltiere. Die Mittelwerte lagen aber etwas niedriger ($\bar{x}_{0,5\ mg/kg}$: 374 ± 28 µmol/l und $\bar{x}_{3,0\ mg/kg}$: 438 ± 79 µmol/l) als die entsprechenden Werte beim 1. Versuch (548 ± 130 und 495 ± 83 µmol/l).

Vergleicht man jeweils bei beiden Versuchen die Gruppen mit gleicher Dosierung mit dem Wilcoxon-Test, so ergibt sich, daß die Gruppen mit der Dosis 0,5 mg/kg sich signifikant unterscheiden, während sich bei den Gruppen mit der Dosis 3,0 mg/kg kein signifikanter Unterschied errechnen läßt.

Während beim 2. Versuch die Werte bei der niedrigeren Dosis relativ wenig variierten (V.: 7,5 %) lag bei der höheren Dosierung der Variationskoeffizient bei 18,0 % und damit ähnlich hoch, wie bei der entsprechenden Gruppe des 1. Versuches (V.: 16,8 %).

Der Wiederholungsversuch ergab damit ein unterschiedliches Ergebnis für die niedrigere Dosierung, während die Werte, die bei der Dosis mit 3,0 mg/kg erzielt wurden, ähnlich denen des 1. Versuches waren.

4.4.2.3. Cortison

Aus Abbildung 11 und Tabelle 18 geht hervor, daß erst mit den beiden höchsten Dosierungen (20,0 und 30,0 mg/kg) von Cortison signifikant erhöhte Werte für die Harnsäurekonzentration im Plasma gemessen wurden. Bei den drei niedrigeren Dosierungen (3,0; 10,0 und 15,0 mg/kg) lagen die Mittelwerte auf einem ähnlichen Niveau, wie die der Kontrolltiere (zwischen 223 und 337 µmol/l). Auch die Standartab-

weichungen reichten bei diesen Dosierungen nicht über die obere Grenze dieses Bereiches hinaus. Zwischen den Dosen von 15,0 und 20,0 mg/kg und zwischen 20,0 und 30,0 mg/kg stiegen die Werte für die Harnsäurekonzentration an. Die höchsten Werte wurden bei der Dosis 30,0 mg/kg gemessen ($\bar{x}$: 529 $\pm$ 70 µmol/l). Die Werte innerhalb der Gruppen schwankten bei den behandelten Tieren etwa gleichermaßen (V.: zwischen 12,5 und 21,8 %).

4.4.2.4. Dexamethason

Bei dem Versuch mit Dexamethason wurden bei allen Dosierungen signifikant erhöhte Werte für die Harnsäurekonzentration im Plasma festgestellt (s. Tabelle 18). Auf Abbildung 11 liegen sämtliche Mittelwerte und Standartabweichungen über dem Bereich der Werte der Kontrolltiere (zwischen 235 und 359 µmol/l). Während die Mittelwerte bei den vier niedrigeren Dosierungen auf etwa gleicher Ebene (von 416 bis 457 µmol/l) liegen, lag der Mittelwert bei der höchsten Dosierung (2,0 mg/kg) um ca. 100 µmol/l darüber ($\bar{x}$: 531 $\pm$ 45 µmol/l). Die Werte der behandelten Tiere schwankten zwischen 6,8 und 15,4 % um den jeweiligen Mittelwert.

4.4.2.5. Corticosteronacetat

Aus Tabelle 18 und Abbildung 11 geht hervor, daß mit der niedrigsten Dosierung (0,1 mg/kg) bei dem Versuch mit Corticosteronacetat noch keine signifikante Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Plasma erzielt wurde. Die Werte, die bei den höheren Dosierungen gemessen wurden, unterschieden sich dagegen

signifikant von den Werten der Kontrolltiere (Harnsäurekonzentration bei den Kontrolltieren: $\bar{x}$: 251 $\pm$ 37 µmol/l). Ein Anstieg der Werte für die Harnsäurekonzentration war zwischen den Dosierungen 0,1 und 1,0 mg/kg von $\bar{x}$: 254 $\pm$ 40 auf $\bar{x}$: 378 $\pm$ 64 µmol/l und zwischen 5,0 mg/kg und 10,0 mg/kg von $\bar{x}$: 402 $\pm$ 37 auf 503 $\pm$ 48 µmol/l feststellbar. Die bei den Dosen 1,0 mg/kg ($\bar{x}$: 378 $\pm$ 64 µmol/l) und 5,0 mg/kg ($\bar{x}$: 402 $\pm$ 37 µmol/l) gemessenen Werte lagen etwa auf einer Ebene, ebenso wie die Werte bei den Dosen 10,0 mg/kg ($\bar{x}$: 503 $\pm$ 48 µmol/l) und 15,0 mg/kg ($\bar{x}$: 499 $\pm$ 98 µmol/l).

Die Variationskoeffizienten lagen bei den behandelten Tieren zwischen 9,2 und 19,6 %.

4.4.2.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Harnsäurebestimmung im Hauptversuch A

Bei allen untersuchten Hormonen traten signifikante Erhöhungen der Harnsäurekonzentration im Plasma auf. Mit Ausnahme von Cortison konnten signifikant erhöhte Werte schon bei den niedrigen Dosierungen gemessen werden (Dexamethason: 0,01 mg/kg, Prednisolon: 0,5 und 3,0 mg/kg, Cortisol und Corticosteronacetat: 1,0 mg/kg); bei Cortison traten signifikant erhöhte Werte erst bei einer Dosis von 20,0 mg/kg auf.

Im allgemeinen stiegen die Werte für die Harnsäurekonzentration mit dem höherwerden der Dosierungen an (Ausnahme: 1. Versuch mit Prednisolon). Die höchsten Mittelwerte für die Harnsäurekonzentration lagen bei allen untersuchten Hormonpräparaten in dem

Bereich zwischen 500 und 560 µmol/l. Die Werte schwankten bei den einzelnen Gruppen zwischen 6,8 und 23,7 % um den jeweiligen Mittelwert (Tabelle 15: Hauptversuch A siehe Blatt Nr. 97).

4.3.3. Bestimmung der Freien Fettsäuren

Die Ergebnisse der Bestimmung der freien Fettsäuren im Hauptversuch A sind in Tabelle 16, Abbildung 12 und 13 und Tabelle 18 (Ergebnisse des Wilcoxon-(U)Testes) wiedergegeben.

4.3.3.1. Cortisol

Aus Abbildung 12 und Tabelle 16 geht hervor, daß die Werte für die Konzentration an freien Fettsäuren nach der Verabreichung von Cortisol innerhalb der Dosisgruppen vor allem bei den Dosen 1,0;5,0 und 15,0 stark voneinander abwichen (V.: 45,3%, 20,8% und 38,6%). Signifikant erhöhte Werte, im Vergleich zu den Kontrolltieren wurden für die drei höheren Dosierungen (3,0 mg/kg: $p < 0,05$; 5,0 und 15,0 mg/kg: $p < 0,01$) festgestellt. Die Werte zeigten zwischen den Dosierungen 3,0 und 5,0 mg/kg eine ansteigende Tendenz (von $\bar{x}$: 0,54 $\pm$ 0,11 mmol/l auf $\bar{x}$: 0,72 $\pm$ 0,15 mmol/l), die sich aber nicht fortsetzte ($\bar{x}_{15,0\ mg/kg}$: 0,70 $\pm$ 0,27 mmol/l).

Die bei der Dosis 1,0 mg/kg gemessenen Werte für die FFA lagen zwar z.T. auch relativ hoch ($\bar{x}$: 0,64 $\pm$ 0,29 mmol/l), die Werte variierten aber untereinander zu stark, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu den Kontrollen zu ergeben. Die Werte, die mit der Dosis 0,1 mg/kg gemessen wurden, waren

Tabelle 16: Hauptversuch A

Einfluß verschiedener Corticoidhormone auf die FFA-Konzentration im Plasma bei unterschiedlichen Hormondosierungen

Behandlung		FFA-Konzentration im Plasma (mmol/l)						
Cortisol	Dosis (mg/kg)	0,1	1,0	3,0	5,0	15,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	7		10
	x̄	0,35	0,64	0,54	0,72	0,70		0,37
	s	0,11	0,29	0,11	0,15	0,27		0,12
	V%	31,4	45,3	20,4	20,8	38,6		32,4
Prednisolon	Dosis (mg/kg)	0,5	3,0	5,0	10,0	15,0	20,0	Kontrollen
	n	8	8	8	8	8	8	12
	x̄	0,72	0,68	0,71	0,54	0,50	0,64	0,36
	s	0,12	0,12	0,12	0,09	0,09	0,09	0,10
	V%	16,7	17,6	16,9	18,0	16,7	14,1	27,8
Cortison	Dosis (mg/kg)	3,0	10,0	15,0	20,0	30,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	x̄	0,52	0,43	0,59	0,57	0,70		0,40
	s	0,10	0,06	0,12	0,11	0,08		0,10
	V%	19,2	13,9	20,3	19,3	11,4		25,0
Dexamethason	Dosis (mg/kg)	0,01	0,05	0,2	1,0	2,0		Kontrollen
	n	8	8	8	7	8		10
	x̄	0,39	0,56	0,42	0,59	0,57		0,36
	s	0,12	0,16	0,09	0,09	0,11		0,12
	V%	30,8	28,6	21,4	15,2	19,3		33,3
Corticosteronacetat	Dosis (mg/kg)	0,1	1,0	5,0	10,0	15,0		Kontrollen
	n	8	8	8	8	8		10
	x̄	0,58	0,48	0,48	0,57	0,64		0,38
	s	0,11	0,13	0,05	0,13	0,12		0,12
	V%	19,0	27,1	10,4	22,8	18,7		31,6

Abb.12: Hauptversuch A

FREIE FETTSÄUREN [mmol/l]

○ Cortisol $\bar{x} \pm s$ — Kontrollen $\bar{x}$

□ Prednisolon $\bar{x} \pm s$ - - - Kontrollen $\bar{x} \pm s$

◇ Cortison $\bar{x} \pm s$

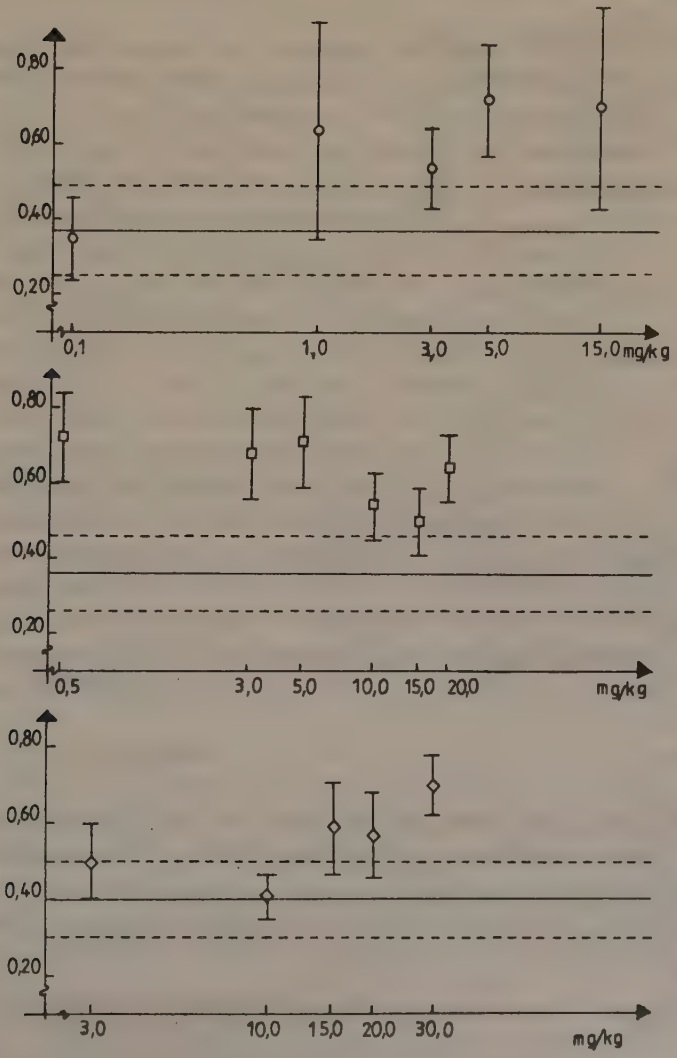


Abb.13: Hauptversuch A

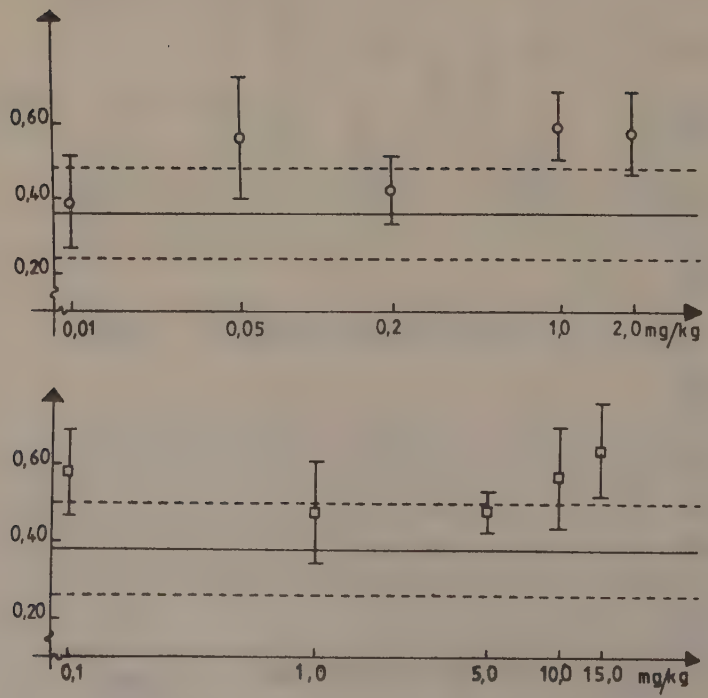
FREIE FETTSÄUREN [mmol/l]

○ Dexamethason $\bar{x} \pm s$

□ Corticosteron-acetat $\bar{x} \pm s$

——— Kontrollen $\bar{x}$

– – – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$



deutlich niedriger, als die Werte bei den übrigen Dosierungen ($\bar{x}$: 0,35 $\pm$ 0,11 mmol/l). Die Werte der Kontrolltiere lagen in den Bereich zwischen 0,25 und 0,49 mmol/l.

4.3.3.2. Prednisolon

Bei dem Versuch mit Prednisolon lagen die Werte der Kontrolltiere zwischen 0,26 und 0,46 mmol/l ($\bar{x} \pm s$). Die Mittelwerte aller sechs Dosisgruppen lagen über diesem Bereich. Während bei den niedrigeren Dosierungen (0,3;3,0 und 5,0 mg/kg) die höchsten Werte gemessen wurden ($\bar{x}_{0,5\ mg/kg}$: 0,72 $\pm$ 0,12 mmol/l; $\bar{x}_{3,0\ mg/kg}$: 0,68 $\pm$ 0,12 mmol/l; $\bar{x}_{5,0\ mg/kg}$: 0,71 $\pm$ 0,12 mmol/l), lagen die Werte bei den nächsthöheren Dosierungen (10,0 und 15,0 mg/kg) auf einer ca. 0,10 mmol/l niedrigeren Ebene ($\bar{x}$: 0,54 $\pm$ 0,09 mmol/l und $\bar{x}$: 0,50 $\pm$ 0,09 mmol/l). Der Mittelwert, der bei der höchsten Dosierung (20,0 mg/kg) gemessen wurde, lag dazwischen ($\bar{x}$: 0,64 $\pm$ 0,09 mmol/l). Signifikante Unterschiede zu den Kontrollen wurden bei allen Dosisgruppen mit Ausnahme der Gruppe mit 15,0 mg/kg, errechnet (s. Tabelle 18). Die Variationsbreite der Werte war bei allen Dosisgruppen ähnlich (V.: 14,1 bis 18,0 %) und damit enger, als bei dem Versuch mit Cortisol.

4.3.3.3. Cortison

Die Mittelwerte der, bei den bei den niedrigsten Dosierungen (3,0 und 10,0 mg/kg) gemessenen Werte für die FFA lagen (s. Abb. 12) innerhalb (10,0 mg/kg) bzw. am oberen Rand (3,0 mg/kg) des für die Kontroll-

tiere ermittelten Wertebereiches (zwischen 0,30 und 0,50 mmol/l). Die Werte der niedrigsten Dosierung unterschieden sich mit $p < 0,05$ signifikant von denen der Kontrolltiere; für die Werte der nächsthöheren Dosierung war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Die Werte, die bei den übrigen Dosierungen gemessen wurden, waren signifikant höher (s. Tab. 18) als die der Kontrolltiere. Während sich die gemessenen Werte bei den Dosierungen 15,0 und 20,0 mg/kg ($\bar{x}$: 0,59 $\pm$ 0,12 mmol/l und $\bar{x}$: 0,57 $\pm$ 0,11 mmol/l) kaum unterschieden, waren die, nach der Verabreichung von 30,0 mg/kg gemessenen Werte deutlich höher ($\bar{x}$: 0,70 $\pm$ 0,08 mmol/l). Innerhalb der hormonbehandelten Gruppen schwankten die Werte um 11,4 bis 20,3 % um die jeweiligen Mittelwerte.

4.3.3.4. Dexamethason

Die Mittelwerte, die für die FFA-Konzentration gemessen wurden, lagen bei den Dosierungen 0,05; 1,0 und 2,0 mg/kg über dem Bereich, in dem die Werte der Kontrolltiere lagen (zwischen 0,24 und 0,48 mmol/l). Für die Werte der obengenannten Dosierungen wurden auch signifikante Unterschiede zu denen der Kontrolltiere festgestellt (0,05 mg/kg: $p < 0,05$; 1,0 und 2,0 mg/kg : $p < 0,01$). Bei den Dosisgruppen, die mit 0,01 und 0,2 mg/kg behandelt worden waren, war keine signifikante Erhöhung der Werte feststellbar. Die Mittelwerte der Gruppen, die mit 0,05; 1,0 und 2,0 mg/kg Dexamethason behandelt worden waren, lagen auf etwa gleicher Höhe ($\bar{x}_{0,05\ mg/kg}$: 0,56 $\pm$ 0,16 mmol/l; $\bar{x}_{1,0\ mg/kg}$: 0,59 $\pm$ 0,09 mmol/l; und $\bar{x}_{2,0\ mg/kg}$: 0,57 $\pm$ 0,11 mmol/l). Die Werte variier-

ten bei den mit 0,01 und 0,05 mg/kg behandelten Tieren mehr (V.: 30,0 und 28,6 %), als bei den übrigen Dosisgruppen (V.: 15,2 bis 21,4 %).

4.3.3.5. Corticosteronacetat

Bei dem Versuch mit Corticosteronacetat lagen die Mittelwerte der FFA-Konzentration der mit 1,0 und 5,0 mg/kg behandelten Tiere auf einem ähnlichen Niveau wie die Werte der Kontrolltiere (zwischen 0,26 und 0,50 mmol/l). Die Werte dieser Dosisgruppen unterschieden sich auch nicht signifikant von denen der Kontrolltiere. Signifikante Unterschiede wurden bei den Tieren, die mit der niedrigsten Dosierung (0,1 mg/kg) und den beiden höchsten Dosierungen(10,0 und 15,0 mg/kg) behandelt worden waren, errechnet (s. Tabelle 18); bei diesen drei Dosisgruppen lagen die gemessenen FFA-Werte auch auf etwa gleicher Höhe ($\bar{x}_{0,1\ mg/kg}$: 0,58 ± 0,11 mmol/l; $\bar{x}_{10,0\ mg/kg}$: 0,57 ± 13 mmol/l; und $\bar{x}_{15,0 mg/kg}$: 0,64 ± 0,12 mmol/l). Die Schwankungsbreite der Werte der behandelten Tiere lag zwischen 10,4 und 27,1 %.

4.3.3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Bestimmung der Freien Fettsäuren im Hauptversuch A

Eine eindeutige Tendenz der Werte, mit steigender Dosierung des jeweiligen Hormones, auch einen Anstieg der Konzentration an freien Fettsäuren erkennen zu lassen, wie dies bei der Bestimmung von Glucose und Harnsäure i.a. der Fall war, ließ sich bei der Bestimmung der freien Fettsäuren nicht feststellen.

Zwar wurden bei allen Versuchen signifikant höhere Werte bei den jeweils höchsten Dosierungen gemessen, doch lagen z.T. auch schon bei relativ niedrigen Hormondosierungen ähnlich hohe Werte für die Konzentration an FFA im Plasma vor,(Versuche mit Prednisolon, Dexamethason und Corticosteronacetat) als bei den höchsten Dosierungen.

Die höchsten Mittelwerte für die FFA-Konzentration im Plasma lagen bei ca. 0,70 mmol/l und wurden nach Behandlung mit Cortisol, Prednisolon und Cortison gemessen. Die höchsten Mittelwerte der Konzentration an FFA nach Verabreichung von Dexamethason und Corticosteronacetat lagen bei etwa 0,60 mmol/l. Die Werte der hormonbehandelten Tiere variierten im allgemeinen zwischen 10,4 und 45,3 % um die jeweiligen Mittelwerte; die stärksten Schwankungen innerhalb der Gruppen wurden nach Behandlung mit Cortisol festgestellt. Die Variationsbreite der Werte innerhalb der Kontrollgruppen (V.: 25,0 bis 33,3 %) war z.T. größer, als bei den entsprechenden Gruppen der hormonbehandelten Tiere. (Tabelle 16: Hauptversuch A siehe Blatt Nr. 106).

4.3.4. Untersuchung der entzündungshemmenden Wirkung verschiedener Corticoidhormone

Die Messung der Kehllappendicke, nach Verabreichung eines entzündlich wirkenden Stoffes (Krotonöl) sollte zeigen, ob die Injektion der verwendeten Hormonpräparate (Cortisol, Prednisolon, Cortison, Dexamethason und Corticosteronacetat), die

Tabelle 17: Hauptversuch B

Entzündungshemmende Wirkung verschiedener Corticoidhormone

Behandlung		Kehllappendicke (cm)					
Cortisol	Dosis (mg/kg)	0,5	1,0	5,0	10,0	15,0	Kontrollen
	$\bar{x}$	0,73	0,59	0,49	0,44	0,48	0,79
	s	0,17	0,14	0,06	0,06	0,08	0,15
	V%	23,3	23,7	12,2	13,6	16,7	19,0
Prednisolon	Dosis (mg/kg)	0,1	0,5	5,0	10,0	15,0	Kontrollen
	$\bar{x}$	0,76	0,57	0,51	0,47	0,50	0,86
	s	0,15	0,10	0,09	0,05	0,08	0,18
	V%	19,7	17,5	17,6	10,6	16,0	20,9
Cortison	Dosis (mg/kg)	1,0	5,0	10,0	15,0	20,0	Kontrollen
	$\bar{x}$	0,70	0,65	0,64	0,55	0,48	0,74
	s	0,14	0,14	0,09	0,11	0,07	0,16
	V%	20,0	21,5	14,1	20,0	14,6	21,6
Dexamethason	Dosis (mg/kg)	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0	Kontrollen
	$\bar{x}$	0,74	0,66	0,52	0,38	0,44	0,69
	s	0,19	0,17	0,18	0,08	0,10	0,15
	V%	25,7	25,7	34,6	21,0	22,7	21,7
Corticosteron-acetat	Dosis (mg/kg)	0,1	1,0	5,0	10,0	15,0	Kontrollen
	$\bar{x}$	0,80	0,74	0,57	0,52	0,47	0,84
	s	0,12	0,12	0,08	0,10	0,08	0,20
	V%	15,0	16,2	14,0	19,2	17,0	23,8

Jede hormonbehandelte Gruppe bestand aus 8 Tieren,
jede Kontrollgruppe aus 10 Tieren.
Die Messungen erfolgten 30 Stunden p.i.

Abb.14: Hauptversuch B

KEHLLAPPENDICKE [cm]

○ Cortisol $\bar{x} \pm s$ ——— Kontrollen $\bar{x}$

□ Prednisolon $\bar{x} \pm s$ – – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$

◇ Cortison $\bar{x} \pm s$

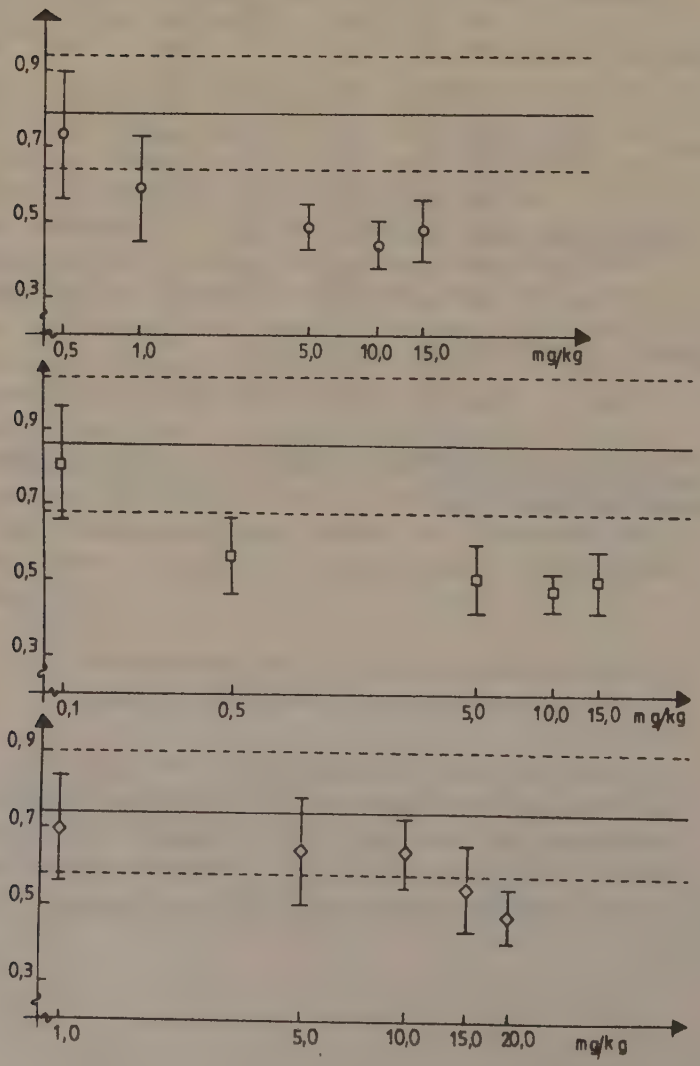


Abb.15: Hauptversuch B

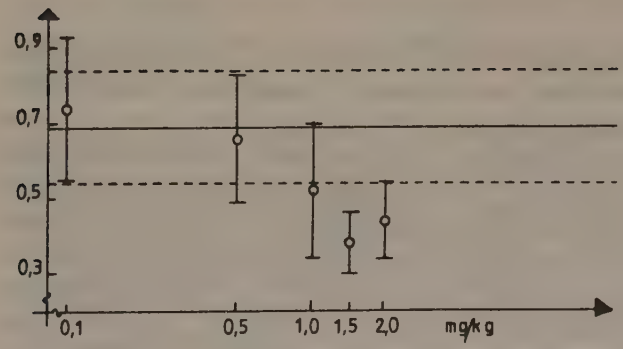
KEHLLAPPENDICKE [cm]

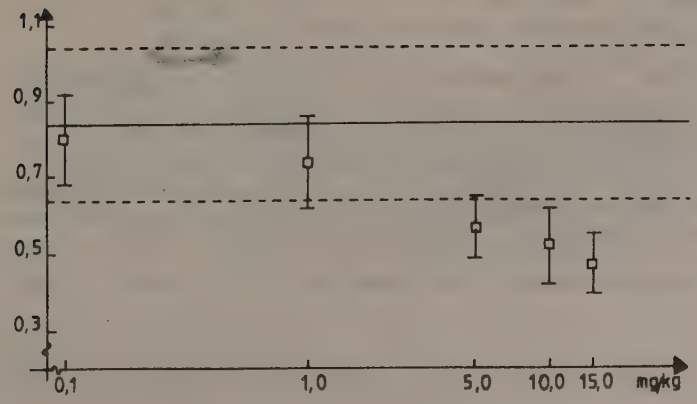
○ Dexamethason $\bar{x} \pm s$

□ Corticosteron-acetat $\bar{x} \pm s$

——— Kontrollen $\bar{x}$

– – – – Kontrollen $\bar{x} \pm s$





gleichzeitig erfolgt war, einen Einfluß auf den Entzündungsvorgang, gemessen an der Anschwellung des Kehllappens, hatte. Die bei diesem Versuch (Hauptversuch B) ermittelten Werte sind in Tabelle 17 und den Abbildungen 14 und 15 wiedergegeben. Die Hormone wurden, wie im Hauptversuch A in verschiedenen Dosen verabreicht. Im Test nach Wilcoxon (s. Tabelle 18) wurden die, bei den hormonbehandelten Tieren gemessenen Werte für die Kehllappendicke mit den Werten der Kontrolltiere verglichen. Die Messung der Kehllappendicke erfolgte jeweils 30 Stunden nach Hormonverabreichung.

4.3.4.1. Cortisol

Bei den Kontrolltieren zeigte sich eine Anschwellung des jeweiligen, mit Krotonöl behandelten Kehllappens auf durchschnittlich 0,79 $\pm$ 0,15 cm. Die mit 0,5 mg/kg Cortisol behandelten Tiere zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Anschwellung des Kehllappens im Vergleich zu den Kontrolltieren. Eine signifikant geringere Anschwellung erfolgte dagegen bei den Tieren, die mit 1,0; 5,0; 10,0 und 15,0 mg/kg behandelt worden waren (bei 1,0 mg/kg : $p < 0,05$; bei 5,0; 10,0 und 15,0 mg/kg : $p < 0,01$). Die Werte der mit den Dosen 5,0; 10,0 und 15,0 mg/kg behandelten Gruppen liegen auf etwa gleicher Höhe ($\bar{x}_{5,0\ mg/kg}$: 0,49 $\pm$ 0,06 cm; $\bar{x}_{10,0\ mg/kg}$: 0,44 $\pm$ 0,06 cm; $\bar{x}_{15,0\ mg/kg}$: 0,48 $\pm$ 0,08 cm). Die Werte wiesen bei diesen drei Dosisgruppen die geringsten Schwankungen auf (V.: 12,2 - 16,7%), während die Werte der mit 0,5 und 1,0 mg/kg behandelten Tiere eine größere Variationsbreite erkennen ließen (V.: 23,3 und 23,7 %).

4.3.4.2. Prednisolon

Bei dem Versuch mit Prednisolon zeigten die, mit der niedrigsten Dosierung (0,1 mg/kg) behandelten Tiere ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Kehllappendicke im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Bei den Tieren, die mit der nächsthöheren Dosierung (0,5 mg/kg) behandelt worden waren, lagen dagegen Mittelwert und Standartabweichung bereits unterhalb der, für die Kontrolltiere ermittelten Werte. Dies war auch bei den Tieren, die mit 5,0; 10,0 und 15,0 mg/kg behandelt worden waren, der Fall. Bei den Gruppen mit den vier höheren Dosierungen wurden auch signifikant niedrigere Werte, als bei den Kontrolltieren, gemessen (s. Tabelle 18).

Die Mittelwerte, die bei den mit den Dosen 5,0; 10,0 und 15,0 mg/kg behandelten Tiere für die Kehllappendicke gemessen wurden, lagen zwischen 0,47 und 0,51 cm. Die Werte schwankten innerhalb der Gruppen umso weniger, je geringer die Dickenzunahme des Kehllappens war (0,1 mg/kg:V.:19,7%; 10,0 mg/kg:V.:10,6%).

4.3.4.3. Cortison

Im Unterschied zu den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon konnten bei dem Versuch mit Cortison erst bei der höchsten Dosierung (20,0 mg/kg) signifikant niedrigere Werte, als bei den Kontrolltieren gemessen werden. Die Kehllappendicke der Kontrolltiere lag bei diesem Versuch zwischen 0,58 und 0,90 cm ($\bar{x} \pm s$) und damit zwar etwas niedriger,

als bei den beiden vorhergehenden Versuchen, doch lagen die Werte, die bei den Gruppen mit den Dosierungen 1,0; 5,0; 10,0 und 15,0 gemessen wurden ($\bar{x}_{1,0\ mg/kg}$: 0,70 ± 0,14 cm; $\bar{x}_{5,0\ mg/kg}$: 0,65 ± 0,14 cm; $\bar{x}_{10,0\ mg/kg}$: 0,64 ± 0,09 cm; $\bar{x}_{15,0\ mg/kg}$: 0,55 ± 0,11 cm) auch im Vergleich zu den, bei den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon ermittelten Werten, relativ hoch. Die Werte ließen eine allmählich abfallende Tendenz erkennen, ausgehend von den mit der niedrigsten zu den mit der höchsten Dosierung behandelten Tieren. Die Werte, die bei den Gruppen mit den vier niedrigeren Dosierungen gemessen wurden wiesen mit einer Ausnahme (bei 10,0 mg/kg, V.: 14,1%) höhere Variationskoeffizienten auf (V.: 20,0; 21,5 und 20,0 %), als die Werte, die bei den Gruppen mit der höchsten Dosierung gemessen wurden (V.: 14,6%).

4.3.4.4. Dexamethason

Die bei dem Versuch mit Dexamethason gemessenen Werte zeigten ein fast geradliniges Absinken der Werte zwischen den Tieren, die mit der niedrigsten Dosis (0,1 mg/kg) und der zweithöchsten Dosis (1,5 mg/kg) behandelt worden waren ($\bar{x}_{0,1\ mg/kg}$: 0,74 ± 0,19 cm; $\bar{x}_{0,5\ mg/kg}$: 0,66 ± 0,17 cm; $\bar{x}_{1,0\ mg/kg}$: 0,52 ± 0,18 cm; $\bar{x}_{1,5\ mg/kg}$: 0,38 ± 0,08 cm). Der Mittelwert der Tiere, die mit der höchsten Dosis (2,0 mg/kg) behandelt worden waren, lag wieder etwas höher ($\bar{x}$: 0,44 ± 0,10 cm). Ein signifikanter Unterschied zu den Kontrolltieren wurde für die, mit den drei höheren Dosen behandelten Tiere errechnet (1,0 mg/kg : $p < 0,05$; 1,5 und 2,0 mg/kg : $p < 0,01$). Die Mittelwerte, die bei

den Dosen 1,5 und 2,0 mg/kg gemessen wurden, lagen im Verhältnis zu allen anderen Versuchsergebnissen am niedrigsten. Die Werte variierten bei diesen Gruppen um 21,0 bzw. 22,7 % um den jeweiligen Mittelwert und zeigten damit eine deutlich geringere Schwankungsbreite, als die Werte, die bei den höheren Dosierungen gemessen wurden (V.: 25,7 bis 34,6 %).

4.3.4.5. Corticosteronacetat

Die Werte der Tiere, die mit 0,1 und 1,0 mg/kg Corticosteronacetat behandelt worden waren lagen, wie aus Abbildung 15 hervorgeht, auf einem ähnlichen Niveau wie die der unbehandelten Tiere. Die bei den drei höheren Dosierungen gemessenen Mittelwerte für die Kehllappendicke lagen durchschnittlich etwa 0,30 cm niedriger, als der bei den Kontrolltieren gemessene Mittelwert. Die Werte zeigen von der niedrigsten zur höchsten Dosierung eine allmählich abfallende Tendenz. Der niedrigste Mittelwert (bei der Dosis 15,0 mg/kg) liegt bei $\bar{x}$: 0,47 $\pm$ 0,08 cm. Die Variationskoeffizienten lagen bei den behandelten Tieren zwischen 14,0 und 17,0 %.

4.3.4.6. Zusammenfassung der Ergebnisse über die entzündungshemmende Wirkung der untersuchten Corticoidhormone

Bei den Versuchen mit allen Hormonpräparaten läßt läßt sich erkennen, daß mit zunehmender Höhe der Dosis ein geringeres Anschwel-

Tabelle 18: Testergebnisse der Vergleiche der hormonbehandelten Gruppen in den Hauptversu
A und B mit den jeweiligen Kontrollgruppen

CORTISOL	Dosis (mg/kg)	Glucose	Harnsäure	FFA	Entzündungshemmung
	0,1	--	--	--	
	0,5				--
	1,0	--	5	--	5
	3,0	1	1	5	
	5,0	1	1	1	1
	10,0				1
	15,0	1	1	1	1
PREDNISO-	0,1				--
LON	0,5	--	1	1	1
	3,0	--	1	1	
	5,0	1	1	1	1
	10,0	1	5	1	1
	15,0	1	1	--	1
	20,0	1	1	1	
CORTISON	1,0				--
	3,0	--	--	5	
	5,0				--
	10,0	--	--	--	--
	15,0	1	--	1	--
	20,0	--	1	1	1
	30,0	--	1	1	
DEXAME-	0,01	--	1	--	
THASON	0,05	--	1	5	
	0,1				--
	0,2	1	1	--	
	0,5				--
	1,0	1	1	1	5
	1,5				1
	2,0	1	1	1	1
CORTICOSTERON-	0,1	--	--	1	--
ACETAT	1,0	1	1	--	--
	5,0	1	1	--	1
	10,0	1	1	1	1
	15,0	1	1	1	1

-- ≙ nicht signifikant
5 ≙ $p < 0,05$
1 ≙ $p < 0,01$

len der, mit Krotonöl behandelten Kehllappen eintrat. Während die Anschwellung der Kehllappen bei den Kontrolltieren und den Tieren, die mit niedrigeren Dosen behandelt worden waren z.T. recht stark voneinander abwich (hohe Variationskoeffizienten) waren bei den Tieren, die mit hohen Hormondosen behandelt worden waren nur relativ geringe Schwankungen der Werte feststellbar. Während Cortisol, Prednisolon und Corticosteronacetat schon in den niedrigen Dosen zu einer signifikanten Hemmung des Entzündungsvorganges führten (Cortisol ab 1,0 mg/kg; Prednisolon ab 0,5 mg/kg; Corticosteronacetat ab 5,0 mg/kg), kam ein deutlicher Effekt bei dem Versuch mit Cortison erst bei der höchsten Dosierung (20,0 mg/kg) zustande. Dexamethason führte ab der Dosis 1,0 mg/kg zu einer signifikanten Entzündungshemmung.

5. Diskussion

Die physiologische Glucosekonzentration im Plasma des erwachsenen Huhnes beträgt nach STURKIE (1978) 182 - 240 mg%. Die von den in Tabelle 2 aufgeführten Autoren gemessenen Werte liegen zwischen 136 und 308 mg%. In den eigenen Untersuchungen wiesen die, nicht mit Hormonpräparaten behandelten Tiere, Werte zwischen 10 und 17 mmol/l (Vorversuch 1) bzw. zwischen 8 und 16 mmol/l (Hauptversuch A) auf. Nach Umrechnung der Werte (mg/100 ml mal 0,0555 = mmol/l) zeigt sich, daß die, in den eigenen Versuchen ermittelten Werte in einem ähnlichen Bereich liegen, wie die in der Literatur angegebenen. Die Schwankungsbreite der Werte ist sowohl im Vor-, als auch im Hauptversuch relativ hoch. Die Variationskoeffizienten liegen zwischen 7 und 15 % im Vorversuch 1 und zwischen 9 und 19 % im Hauptversuch A. Als Ursache dafür ist möglicherweise eine endogene, streßbedingte Ausschüttung von NNR-Hormonen bei den Versuchstieren anzusehen. Duch das Einfangen der in Bodenhaltung lebenden Tiere und die Verabreichung der Hormonpräparate bzw. des Lösungsmittels wurden die Tiere sicher stark beunruhigt. Ferner wurden die, bei dem jeweiligen Versuch verwendeten Tiere nach der Verabreichung der Medikamente von der übrigen Herde getrennt und in ein separates Stallabteil gebracht, was erneutes Kämpfen um die Rangordnung zur Folge hatte und wieder mit Aufregung für die Tiere verbunden war. Wie mehrere Autoren berichten (SALEH/JAKSCH 1977, NIR et al. 1975) führt Aufregung und Streß beim Huhn zu einer Erhöhung der Glucosekonzentration im Plasma. Da die Tiere

diesbezüglich sicher unterschiedlich reagieren und sich bei den hormonbehandelten Tieren zwei Effekte überlagern (die endogene NNR-Hormonausschüttung und die, durch die Behandlung bedingte Erhöhung der Corticoidhormonkonzentration im Blut) die beide eine Erhöhung der Glucosekonzentration im Plasma bewirken, ist damit sicher eine starke Variationsbreite der Werte, vor allem bei den behandelten, aber ebenso auch bei den Kontrolltieren verbunden. Abgesehen von der Variationsbreite der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen konnte aber in den Vorversuchen, und vor allem im Hauptversuch A eine signifikante Erhöhung der Glucosekonzentration im Plasma der behandelten Tiere festgestellt werden.
Der zeitliche Ablauf der Reaktion, wie sie im Vorversuch 1 beobachtet wurde, wird auch von anderen Untersuchern festgestellt. GREENMANN/ZARROW (1961), die ein ähnliches Lösungsmittel verwendeten (Suspension der Hormonpräparate in Salz und Tween 80) stellten fest, daß der Anstieg der Blutzuckerkonzentration 24 Stunden nach der Cortisolverabreichung erfolgte, und daß die Glucosekonzentration nach dem Absetzen der mehrtägigen Behandlung erst innerhalb von 2 - 5 Tagen wieder auf physiologische Werte absank. SLESINGER (1969) beobachtete dagegen, daß die maximale Erhöhung des Blutzuckerspiegels bereits 4 Stunden nach Cortisolinjektion stattfand und die Werte ab der 6. Stunde p.i. bereits wieder eine abfallende Tendenz zeigten, allerdings selbst 24 Stunden p.i. noch deutlich erhöht waren. SLESINGER (1969) applizierte Cortisol in Form einer Salzlösung (Hydrocortisonum natrium 2,1-succinicum) was sicher, infolge der

besseren Löslichkeit, eine schnellere Resorption, Verteilung und auch Ausscheidung des Präparates bedingte, als dies bei den, in den eigenen Untersuchungen verwendeten Hormonsuspensionen der Fall war. Mit dem schnelleren Abbau des Medikamentes hängt möglicherweise auch zusammen, daß die Höhe der Reaktion bei SLESINGER (1969) ($\bar{x}_{Max.}$:363,4 ± 20 mg% = 20,17 ± 1,13 mmol/l) trotz höherer Hormondosierung (20,0 mg/kg) niedriger war, als die in den eigenen Untersuchungen nach Verabreichung von 15,0 mg/kg im Hautpversuch A gemessenen Werte ($\bar{x}$:39,52 ± 5,99 mmol/l). Diese, in den eigenen Untersuchungen ermittelten Werte sind dagegen vergleichbar jenen, die GREENMANN/ZARROW (1961) feststellten (10 mg/kg Cortisol: 440 bis 615 mg% = 24,42 bis 36,13 mmol/l).

Die im Literaturteil wiedergegebenen Angaben über Vergleiche verschiedener NNR-Hormone bezüglich ihrer Wirkung auf den Glucosestoffwechsel ergeben folgendes Bild:

Desoxycorticosteronacetat und Cortison wirken nicht, oder nur in hohen Dosen hyperglycämisch (STAMMLER et al. 1951/1954; URIST/DEUTSCH 1969, GREENMANN/ZARROW 1961). Corticosteron und Cortisol üben dagegen schon in niedrigen Dosen eine blutzuckersteigernde Wirkung aus, wobei Cortisol stärker wirksam ist, als Corticosteron (STAMMLER et al. 1954, SLESINGER 1969, GREENMANN/ZARROW 1961). Über die Wirkungsstärke von Prednisolon und Dexamethason liegen diesbezüglich keine Vergleichswerte vor. Die oben erwähnten Ergebnisse werden durch die eigenen Untersuchungen im großen und ganzen bestätigt. Cortison beeinflußte auch in hohen Dosen den Blutzuckerspiegel der

Versuchstiere nur wenig. Dexamethason und Corticosteronacetat führten ab 0,2 bzw. 1,0 mg/kg zu signifikanten Erhöhungen der Glucosekonzentration. Die, nach Verabreichung dieser Hormone gemessenen Werte lagen maximal doppelt so hoch, wie die der Kontrolltiere. Cortisol und Prednisolon waren am stärksten wirksam; die mit den höchsten Dosen dieser Hormonpräparate erzielten Werte waren etwa dreifach höher, als die der Kontrolltiere. Geht man von der erzielten Maximalwirkung aus, so läßt sich folgende Rangfolge in der Wirkungsstärke aufstellen:

Cortisol und Prednisolon > Dexamethason und Corticosteronacetat > Cortison

Die in der Literatur (s. Tabelle 4) gefundenen Werte für die physiologische Harnsäurekonzentration im Plasma des Huhnes zeigen, daß die von den zitierten Autoren gemessenen Werte z.T. bis zu 50 % um den jeweiligen Mittelwert variieren. Die für Hähne ermittelten Werte liegen zwischen 1,1 mg% (=65,4 µmol/l) und 5,3 mg% (=315,3 µmol/l) bei Autoren, die mit der Uricase-Methode arbeiteten (BELL et al. 1959, FEATHERSTON 1969) und zwischen 2,36 und 8,98 mg% (=140,4 und 528,9 µmol/l) bei Untersuchern, die keine Inkubation mit Uricase anwendeten (BOKORI 1965, SHANNON 1938 b). Die in den eigenen Untersuchungen gemessenen Werte für die unbehandelten Kontrolltiere liegen in dem Bereich zwischen 200 und 400 µmol/l, und sind damit z.T. etwas höher, als die Werte, die in der Literatur mit der Uricase-Methode ermittelt wurden. Auch hier spielt möglicherweise wieder eine streßbedingte, endogene NNR-Hormonsekretion eine Rolle. Die Harnsäure-

konzentration im Plasma unterliegt beim Huhn großen Schwankungen, wie STURKIE (1961), BELL et al. (1959) und BOKORI (1965) bereits feststellten; dies zeigt sich auch in den hohen Variationskoeffizienten der in den eigenen Untersuchungen ermittelten Werte. Wie im Literaturteil dargelegt (2.2.2.) führen Glucocorticoide zur Involution von lymphoidem Gewebe und zur Hemmung der Proteinbiosynthese. Dies führt zur Freisetzung von Protein und zur vermehrten Bildung stickstoffhaltiger Produkte. Über den zeitlichen Ablauf dieser Reaktionen stellte SLESINGER (1969) fest, daß es bereits 2 Stunden nach Cortisolverabreichung zu starkem Lymphozytenzerfall kommt, der vor allem von der 4. bis zur 6. Stunde anhält. Erst 24 Stunden p.i. erreicht die Zahl der Lymphozyten wieder den Ausgangswert. ADAMS (1968) berichtet, daß cortisonbehandelte Tiere 6 bis 12 Stunden p.i. vermehrt Harnsäure ausscheiden. Beide Berichte lassen vermuten, daß der, durch die Corticoidverabreichung veranlaßte Proteinabbau zu einer längerdauernden Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Plasma führt.

In den eigenen Untersuchungen wurde trotz der Verabreichung unterschiedlicher Hormonpräparate und unterschiedlicher Dosierungen bei allen Versuchen maximal eine Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Plasma der Versuchtiere auf ca. 500 bis 600 µmol/l festgestellt. Möglicherweise besitzt die Leber nur eine begrenzte Fähigkeit, Proteine zu Harnsäure um- bzw. abzubauen. Falls dies zutrifft, würde dieser Vorgang umso länger dauern, je mehr Protein abzubauen ist und entsprechend lange würde auch die Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Plasma anhalten.

Eine andere Möglichkeit, warum die Plasmaharnsäurekonzentration nicht zu höheren Werten ansteigt wäre die, daß die Niere vermehrt Harnsäure ausscheidet, wenn die Konzentration im Plasma eine bestimmte Höhe erreicht. Nach den Untersuchungen von OKUMURA/TASAKI (1969) sind, nach mehrtägigem Fasten, Harnsäurekonzentrationen im Plasma bis zu 251 ± 26 mg% möglich (=14.934 ± 1.547 µmol/l), was gegen eine erhöhte Ausscheidungsrate der Niere bei erhöhter Plasmakonzentration spricht. Nach den Untersuchungen von SILLER (1959) liegt die Höchstgrenze der Plasmaharnsäurekonzentration beim gesunden Vogel dagegen bei 9,6 mg/100 cc. (=571,2 µmol/l). Diese Höchstgrenze stimmt sehr gut mit den, in den eigenen Versuchen ermittelten Maximalwerten überein. Geht man von der Hypothese aus, daß die Proteinumsetzungsrate der Leber der limitierende Faktor ist, so lassen die Ergebnisse des Vorversuches 1 erkennen, daß, in den verwendeten Dosen, Cortisol und Prednisolon den stärksten Proteinabbau bzw. Lymphozytenzerfall bewirken, da hier die Plateauphase am längsten und auf dem höchsten Niveau anhielt. Dexamethason und Corticosteronacetat zeigten ebenfalls Erhöhungen bis zu 500 µmol/l, die Werte sanken aber rascher wieder zum Ausgangsniveau ab. DOC führte zu noch geringerer Erhöhung der Harnsäurekonzentration; die geringste Wirkung zeigte sich bei dem Versuch mit Cortison.

Die im Hautpversuch A erzielten Ergebnisse lassen vermuten, daß die Kapazitätsgrenze der Leber der Versuchstiere, falls es eine solche gibt, bei einer Eiweißverarbeitungsrate lag, die zu einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration auf maximal

500 bis 600 µmol/l führt. Um die relative Wirksamkeit der Hormonpräparate zu untersuchen, wäre es daher sinnvoller zu messen, wie lange die, mit einer bestimmten Dosierung erzeugte Erhöhung der Harnsäurekonzentration anhält, und nicht, wie hoch die Konzentration ansteigt. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen lassen daher nur aufgrund der jeweils niedrigsten Dosis, die eine signifikante Erhöhung des Harnsäurespiegels bewirkte, auf die Wirkungsstärke des Präparates schließen. Geht man von der jeweils niedrigsten Dosis aus, die schon eine signifikante Erhöhung der Harnsäurekonzentration bewirkte, so liegt Dexamethason mit 0,01 mg/kg am niedrigsten. Dexamethason wurde allerdings, wie bereits erwähnt, in der am besten löslichen Form verabreicht, und ist deshalb nur bedingt mit den anderen Präparaten vergleichbar. Prednisolon wirkte möglicherweise ab 0,5 mg/kg, sicher ab 3,0 mg/kg. Die im 1. Versuch ermittelten Werte waren bei den beiden niedrigsten Dosierungen möglicherweise durch einen zusätzlichen, unbekannten Störfaktor beeinflußt (Beunruhigung der Tiere), da sich im Wiederholungsversuch keine so starke Erhöhung der Harnsäurekonzentration erzielen ließ. Cortisol und Corticosteronacetat bewirkten ab 1,0 mg/kg eine signifikante Erhöhung der Plasmaharnsäurekonzentration. Die geringste Wirkung wurde mit Cortison erzielt. Die Rangfolge in der Wirkungsstärke würde demnach, nimmt man die Ergebnisse vom Vorversuch 1 und Hauptversuch A zusammen folgendermaßen lauten:

Cortisol und Prednisolon > Corticosteronacetat > Cortison

Dexamethason ist, wenn man vom Hauptversuch A ausgeht, wirksamer als Cortisol und Prednisolon,

wenn man nur den Vorversuch 1 berücksichtigt, wirkungsgleich mit Corticosteronacetat. Die mit Hilfe der Messung von Gewichtsverlust bzw. Wachstumsverminderung nach Corticoidverabreichung erzielten Vergleiche der Wirkungsstärke ergeben ebenfalls, daß Cortison den Proteinstoffwechsel im Vergleich zu Cortisol und Corticosteron nur wenig beeinflußt (STAMMLER et al. 1954, DULIN 1956, BAUM/MEYER 1960), und daß Cortisol stärker wirksam ist als Corticosteron (BAUM/MEYER 1960, DULIN 1956).

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, liegen die, bei männlichen Hühnern gemessenen Werte für die physiologische Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma zwischen 390 und 430 µequiv/l (0,39 bis 0,43 mmol/l). LEPKOVSKY et al. (1967) geben allerdings auch höhere Werte (0,99 ± 0,16 µeq/ml) an. Die in den eigenen Untersuchungen gemessenen Werte liegen bei den Kontrolltieren im Hauptversuch A zwischen 0,24 und 0,50 mmol/l und damit auf einem ähnlichen Niveau, wie die in der Literatur angegebenen Werte. Die Variationsbreite der Werte ist, wie aus den Variationskoeffizienten hervorgeht (zwischen 10 und 45 %) bei den eigenen Versuchen höher als bei den in Tabelle 5 angegebenen Werten. Auch hier ist eine Beeinflussung der FFA-Konzentration im Plasma durch die, mit den Tieren durchgeführten Manipulationen möglich. Wie mehrere Untersucher berichten führt Streßeinwirkung beim Huhn zu einem Anstieg der FFA-Konzentration im Plasma (BRAGANZA et al. 1973, WAGNER et al 1971). Nach FREEMANN und MANNING (1976 a) erhöht bereits der Streß, der mit einer Blutentnahme verbunden ist, die Konzen-

tration an FFA im Blut bis zu 50 %. Diese Erhöhung ist nach FREEMANN/MANNING (1976a) auch 30 Minuten nach der Beunruhigung der Tiere noch nicht wieder abgeklungen. Da bei den eigenen Versuchen im allgemeinen bereits 1 Stunde nach der Hormonverabreichung die Blutentnahme zur FFA-Bestimmung erfolgte, ist es gut möglich, daß die Erhöhung der FFA-Konzentration zum Teil ebenso durch endogene Faktoren hervorgerufen wurde, wie durch die verabreichten Hormonpräparate. Dafür spricht auch, daß trotz stark unterschiedlicher Dosen der verschiedenen Medikamente keine Dosisabhängigkeit erkennbar wurde. Die Tiere reagierten teilweise auch schon bei niedrigen Dosen mit einer signifikanten Erhöhung der FFA-Konzentration. Die Ergebnisse des 1. Vorversuches lassen sich damit folgendermaßen interpretieren: bei den Tieren, bei denen zur Bestimmung des Ausgangswertes 24 Stunden vor dem eigentlichen Versuchsbeginn Blut entnommen wurde, war die, mit dem Versuch verbundene Aufregung relativ gering, daher war die Schwankungsbreite dieser Werte ebenfalls eng. Eine Stunde nach der Hormonverabreichung überdeckten sich die Effekte bei den behandelten Tieren. Zum einen erfolgte eine Erhöhung der FFA-Konzentration durch endogene, streßbedingte Faktoren (ev. Glucagonausschüttung nach FREEMANN/MANNING 1976a, oder Ausschüttung von NNR-Hormonen), zum anderen wirkten die verabreichten Hormonpräparate erhöhend auf die FFA-Konzentration. Da das Ergebnis, die Erhöhung der FFA-Konzentration im Plasma, somit durch mehrere, voneinander unabhängige Ursachen bedingt war (Reaktion des Tieres auf Beunruhigung, Resorptionsgeschwindigkeit der Hormonsuspension, Reaktion

auf diese Präparate) und die verabreichten Hormonpräparate offensichtlich keine, die anderen Effekte deutlich überlangernde Wirkung ausübten, wie dies bei der Erhöhung der Glucose- und Harnsäurekonzentration der Fall war, waren die im Plasma gemessenen Werte für die FFA-Konzentration entsprechend unterschiedlich. Bei den Blutentnahmen zu den späteren Zeitpunkten war i.a. keine deutliche Erhöhung der FFA-Konzentration mehr feststellbar, wahrscheinlich weil sich die Tiere wieder etwas erholt hatten und auch die, durch die verabreichten Hormonsuspensionen bedingte FFA-Erhöhung, die nach FAIN (1963 und 1965) innerhalb der ersten 1 - 2 Stunden p.i. ihren Höhepunkt erreicht, wieder abgeklungen war. Das im Vorversuch 1 sich abzeichnende Bild von der Überlagerung mehrerer Effekte trat auch im Hauptversuch A auf: z.T. enorme Schwankungen der Werte innerhalb der Gruppen und keine Abhängigkeit zwischen verabreichter Hormondosis und der Höhe der FFA-Konzentration im Plasma.
Geht man von der Ergebnissen des Vorversuches 1 aus, so sind in den jeweils verwendeten Dosen, Cortisol, Prednisolon und Corticosteronacetat stärker wirksam, als Cortison und Dexamethason. Auch im Hauptversuch A wurde eine deutliche Erhöhung der FFA-Konzentration vor allem in den Versuchen mit Cortisol und Prednisolon gemessen, sowie bei der Verwendung hoher Dosen (30,0 mg/kg) von Cortison, während Dexamethason und Corticosteronacetat diesbezüglich eine etwas geringere Wirkung zeigten. Im wesentlichen stimmen damit die, in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur überein. Die, in der Literatur angegebenen Vergleiche zwischen den Hormonen Cortison, Cortisol und Corticosteron

bezüglich ihrer Wirkung auf den Fettstoffwechsel beim Vogel ergeben ebenfalls, daß Cortison i.a. als relativ unwirksam angesehen wird (STAMMLER et al. 1954, DULIN 1956, BAUM/MEYER 1960) und erst in hohen Dosen eine Erhöhung der Plasmalipide verursacht (URIST/DEUTSCH 1960). Bei Verabreichung von Cortisol und Corticosteron fand man dagegen bereits bei Anwendung niedriger Dosen eine Beeinflussung des Fettstoffwechsels (STAMMLER et al. 1954, DULIN 1956, BAUM/MEYER 1960, NAGRA/MEYER 1963). Nach BAUM/MEYER (1960) ist Cortisol diesbezüglich doppelt so wirksam als Corticosteron. Die eigenen Untersuchungen ergeben dagegen keinen so deutlichen Unterschied zwischen Cortisol und Corticosteron. Um die FFA-erhöhende Wirkung der angegebenen Corticoidhormone exact zu messen müßte allerdings eine andere, die Tiere weniger beunruhigende Versuchsanordnung getroffen werden (z.B. Einzeltiere in Käfighaltung).

Der Hauptversuch B, in dem die entzündungshemmende Wirkung der verwendeten Corticoidhormonpräparate verglichen wurde, ergab, daß alle untersuchten Corticoide die Anschwellung der, mit Krotonöl behandelten Kehllappen verminderten. Bei den Kontrolltieren waren die Entzündungserscheinungen (Exsudation, Rötung, vermehrte Wärme, Anschwellung) z.T. recht unterschiedlich ausgeprägt (hohe Variationskoeffizienten). Die Konsistenzunterschiede der Kehllappen bei den einzelnen Tieren dürfte dabei eine einheitliche Reaktion verhindert haben, da einige Tiere ein festeres Gewebe aufwiesen, dessen Dickenzunahme infolge der Exsudation geringer ausfiel, als dies bei dem lockereren Gewebe anderer Tiere der Fall war. Je geringer die Anschwellung aufgrund der verabreich-

ten Hormonpräparate war, desto geringer war auch die Variationsbreite der Werte. Vergleicht man die, bei den einzelnen Dosen erzielte antiphlogistische Wirkung, so zeigt sich, daß Dexamethason mit einer Dosis von 1,5 mg/kg den deutlichsten Effekt aller Präparate aufwies; bei Cortisol und Prednisolon war erst ab Dosen von 10,0 mg/kg eine ähnliche Wirkung erzielt worden, bei Corticosteronacetat ab der Dosis 15,0 mg/kg, bei Cortison wurde erst mit 20,0 mg/kg ein erheblich geringeres Anschwellen der Kehllappen beobachtet. Aus den, in den Tabellen 6 und 7 wiedergegebenen Vergleichen der antiphlogistischen Wirkung verschiedener Corticoidhormone ergibt sich, daß die Entzündungshemmung der fluorierten C_{21}-Steroide wesentlich stärker ist, als die der übrigen Präparate; dies wurde auch unter 2.1.5. bereits erwähnt. Es überrascht daher nicht, daß Dexamethason auch in den eigenen Versuchen schon in ca. 10-fach niedrigerer Dosierung den gleichen Effekt hatte, als die übrigen Hormonpräparate in wesentlich höheren Dosierungen. Prednisolon und Cortisol, die sich auch in der Konfiguration nur wenig unterscheiden (Prednisolon hat eine zusätzliche Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 in Ring A) ließen in den eigenen Untersuchungen so gut wie keinen Unterschied in der entzündungshemmenden Wirkung erkennen. Aus den Tabellen 6 und 7 geht dagegen hervor, daß das Verhältnis der antiinflammatorischen Aktivität von Cortisol zu Prednisolon mit 1:1,7 bzw. Cortisol : Prednisolonacetat = 1:4 angegeben wird.
Im Vergleich zu Prednisolon und Cortisol erwiesen sich in den eigenen Versuchen Corticosteronacetat und Cortison als geringer wirksam. In den Tabellen 6 und 7 wird Corticosteron nicht aufgeführt und

Cortisonacetat wird ebenfalls als schwächer wirksam, als Cortisol bezeichnet (Verhältnis Cortisol: Cortisonacetat = 1:0,8).
Aufgrund der eigenen Untersuchungen würde die Rangfolge der Medikamente, der Höhe der antiphlogistischen Wirkung, bzw. der Dosis, die eine entsprechende Wirkung hervorrief, nach geordnet, folgendermaßen lauten:

Dexamethason > Cortisol und Prednisolon > Corticosteronacetat > Cortison

Vergleicht man in Tabelle 18 die Dosen, ab welchen eine entzündungshemmende Wirkung erzielt wurde, mit den Ergebnissen bei den anderen Versuchen, so fällt auf, daß bei den Dosen, bei denen ein signifikanter Unterschied im Hauptversuch B zu den Kontrolltieren gemessen wurde, i.a. auch schon eine signifikante Beeinflussung des Stoffwechsels, ersichtlich aus der erhöhten Konzentration an Glucose-, Harnsäure- oder FFA im Plasma auftritt. Somit kann keines der erwähnten Hormonpräparate in antiphlogistisch wirksamer Dosierung bedenkenlos angewandt werden, da in diesen Dosierungen auch erhebliche Beeinflussungen der Stoffwechselvorgänge verursacht werden. Insbesondere die Behandlung schwacher und stoffwechsellabiler Vögel erscheint problematisch, da ein durch die Behandlung (Einfangen, Verabreichung von Medikamenten etc.) beunruhigter Vogel bereits endogen Corticoidhormone ausschüttet, deren Auswirkungen durch die zusätzliche Gabe von NNR-Steroiden möglicherweise noch verstärkt wird.
Die gefäßabdichtende, dem Schockzustand entgegenwirkende Wirkung der Corticoide ist beim Vogel eventuell schwächer ausgeprägt als beim Menschen oder Säugetier.

Daher erscheinen Corticoidehormone vor allem zur Behandlung entzündlicher Prozesse bei Vögeln geeignet, die im übrigen einen guten Gesundheitszustand aufweisen und möglichst wenig beunruhigt sind. Bei akut kranken, stark aufgeregten Tieren besteht die Möglichkeit, daß die Behandlung mit Corticoidhormonen zur Verstäkung einer etwa vorhandenen Stoffwechselimbalance führt. Extreme Reaktionen sind besonders im Hinblick auf den Glucose- und den Harnsäurestoffwechsel möglich. Als günstig für die Beeinflussung entzündlicher Prozesse haben sich Dexamethason, Cortisol und Prednisolon erwiesen. Die meisten Nebenwirkungen sind, hinsichtlich des Harnsäurestoffwechsels bei Prednisolon, Cortisol und Dexamethason, hinsichtlich des Glucosestoffwechsels bei Cortisol und Prednisolon zu erwarten.
Im Hinblick auf diese Ergebnisse erscheint bezüglich der erwünschten Wirkung und der Ausschaltung unerwünschter Nebenwirkungen Dexamethason als am besten geeignet.

6. Zusammenfassung

3 - 6 Monate alte männliche Leghorn Hybride erhielten die C_{21}-Steroide Cortisol, Prednisolon, Cortison, Dexamethason und Corticosteron in abgestuften Dosen verabreicht. Die anschließende Messung der Glucose-, Harnsäure- und FFA-Konzentration im Plasma der Versuchtiere ergab, daß die verabreichten Hormonpräparate die Konzentration der untersuchten Plasmabestandteile in unterschiedlicher Weise beeinflussen.
In einem gesonderten Versuch wurde die entzündungshemmende Wirkung der obengenannten Steroide untersucht und mit der Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge, gemessen an der Erhöhung der Konzentration an Glucose, Harnsäure und freien Fettsäuren im Plasma verglichen. Dabei zeigte sich, daß alle untersuchten Steroidhormone Entzündungsvorgänge erst in Dosen wirkungsvoll unterdrücken, bei denen auch bereits deutliche Beeinflussungen der Stoffwechselvorgänge in Kauf genommen werden müssen.
Dexamethason kann jedoch aufgrund der durchgeführten Untersuchungen zur Behandlung entzündlicher Prozesse empfohlen werden, da es relativ geringe unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Hormonpräparaten hervorruft.

Summary

Three to six months old male Leghorn Hybrides were given the C_{21}-steroides cortisol, prednisolone, cortisone, dexamethasone and corticosterone in graded doses. The glucose, uric acid and free fatty acid concentrations in the plasma of these chickens were then measured and it was found that the injected hormones influenced the concentrations of the above plasma constituents in different ways. In a second experiment the anti-inflammatory activity of the above steroides was investigated and correlated with their influence on metabolism as shown by their effect on the concentrations of glucose, uric acid and free fatty acids in plasma. This showed that all of the steroid hormones investigated do suppress inflammation but only in doses in which a deterioration of metabolism must be accepted. Dexamethasone can however, from the results of these experiments, be recommended for the treatment of inflammation since it has relatively few unwelcome side-effects as compared with the other hormones.

7.Literaturverzeichnis

Adams,B.M. 1968
Effect of cortisol on growth and uric acid excretion in the chick
J.Endocrinol.,40,145-151

Baum,G.J.,Meyer,R.K. 1960
Effect of adrenal steroids and diethylstilbestrol on growth and fat content of cockerels
Am.J.Physiol. 198(6),1263-1266

Bell,D.J. 1961
Adrenocorticotrophin and the sugar-level in plasma in young fowls
Nature 190,913

--------,McIndoe,W.M.,Gross,D. 1959
Tissue components of the domestic fowl.3.The nonprotein nitrogen of plasma and erythrocytes
Biochem.J.,71,355-364

Benedict,S.R. 1922
J.Biol.Chem.,51,187
zitiert nach Folin,O.

Berger,L.,Yu,T.F.und Gutman,A.B. 1960
Effect of drugs that alter uric acid excretion in man on uric acid clearance in the chicken
Am.J. Physiol.,198,575-580

Bergman,F. 1954
Studies on uric acid and related compounds. I.Quantitative determination of uric acid in biological fluids
J.Biol.Chem.,211,149-153

Bokori,J. 1965
Quantitative data on several blood constituents blood pH and the uric acid content of certain organs in healthy chickens
Acta vet.Acad.Scient.Hung. T.XV/3,307-316

Bottoms,G.D.,Mc Cracken,M.D. and Carlton W.W.
Effects of prednisolone on growth 1969
and nucleic acid metabolism of pekin ducks
Poult.Sci.48(4),1420-1425

Braganza,A.F.,Peterson,R.A. and 1973
Cenedella,R.J.
The effects of heat and glucagon on the plasma glucose and free fatty acids of the domestic fowl
Poult.Sci.52,58-63

Brown,K.I.,Brown,D.J.,Meyer,R.K. 1958
Effect of surgical trauma,ACTH and adrenal cortical hormones on electrolytes,water balance and gluconeogenesis in male chickens
Am.J.Physiol.192,43-50

----------,Meyer,R.K.,Brown,D.J. 1958b
A study of adrenalectomized male chickens with and without hormone treatment
Poult.Sci.,37,680-684

Buckland,R.B.,Balgrave,K.,Lague,P.C. 1974
Competitive protein-binding assay for corticoids in the plasma of immature chicken
Poult.Sci.,53,241-245

Buddeke,E. 1971
Grundriss der Biochemie,2.Auflage,
Walter de Gruyter u.Co.Berlin
Seite:198-202,226,313-315,324

Carlson,L.A.,Liljedahl,S.O.,Verdy,M.,1964
Winsen,C.
Unresponsiveness to the lipid mobilizing action of catecholamines in vivo and in vitro in domestic fowl
Metabolism,13,277-231

Culbert,J.,Wells,J.W. 1975
Aspects of adrenal function in the domestic fowl
J.Endocrinol.,65,363-376

Dole,V.P. 1956
A relation between non-esterified fatty acid in plasma and the metabolism of glucose
J.Clin.Invest.,35,150-156

-------,Meinertz,H. 1960
Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissue
J.Biol.Chem.235,2395-2399

Dougherty,T.F. and White,A. 1945
Functional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion
Am.J.Anat.,77,81-110

Dubbs,C.A.Davis,F.W.,Adams,W.S. 1956
A simple microdetermination for uric acid
J.Biol.Chem.,218,497-501

Dulin,W.F. 1956
Effects of corticosterone,cortisone and hydrocortisone on fat metabolism
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,92,253-255

Dyer,H. 1934
The chemistry of the blood of normal chickens
J.Nutr.7,623-626

Ebert,U. 1978
"Vogelkrankheiten"2.Auflage,
M.u.H.Schaper,Hannover
Seite:104,112,136,151,166,170

El-Halawani,M.E.,Waibel.P.E.,Appel,J.R.,
Good,A.L. 1973
Effects of temperature stress on catecholamines and corticosterone of male turkeys
Am.J.Physiol.,224,384-388

Fain,J.N.,Scow,R.O.,Chernick,S.S. 1963
Effects of glucocorticoids on metabolism of adipose tissue in vitro
J.Biol.Chem.,238,54-58

---------,Kovacev,V.P.,Scow,R.O. 1965
Effect of growth hormone and dexamethason on lipolysis and metabolism im isolated fat cells of the rat
J.Biol.Chem.,240,3522-3529

Featherston,W.R. 1969
Nitrogenous metabolites in the plasma of chicks adapted to high protein diets
Poult.Sci.,48,646-652

Folin,O. 1933
Standardized methods for the determination of uric acid in unlaked blood and in urine
J.of Biol.Chem.,101,111-125

Forth,W.,Henschler,D.,Rummel,W. 1977
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie,2.Auflage,
Wissenschaftsverlag,Mannheim,Wien,Zürich
Seite: 339-342

Frankel,A.I. 1970
Neurohumoral control of the avian gland:a review
Poult.Sci.,49,869-921

----------,Cook,B.,Graber,J.W.,Nalbandov,A.V. 1967a
Determination of corticosterone in plasma by fluorometric techniques
Endocrinol.,80,181-194

----------,Graber,J.W.,Nalbandov,A.V., 1967b
Adrenal function in cockerels
Endocrinol.80,1013-1019

Freeman,B.M. 1971
Stress and the domestic fowl:a physiological reappraisal.
Worlds Poult.Sci.J.,27,263-275

----------,Manning,A.C.C. 1976a
Mediation of glucagon in the response of the domestic fowl to stress
Comp.Biochem.Physiol.,53a,169-171

Frei,W.H.,Stünzi,H.,Weiss,E. 1972
Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin,6 Auflage,
Paul Parey Verlag,Seite:259

Gibson,W.R.,Nalbandov,A.V. 1966a
Lipid mobilization in obese hypophysectomized cockerels
Am.J.Physiol.211 (6),1345-1351

Glick,B. 1966
Antibody and gland studies in cortisone and ACTH-injected birds
J.of Imm.,98(5),1076-1083

Golden,W.R.C.,Long,C.N.H. 1942
The influence of certain hormones on the carbohydrate levels of the chick
Am.J.Physiol.,30,675-686

Goodlad,G.A.J.,Munroe,H,N. 1959
Diet and the action of cortisone on protein metabolism
Biochem.J.,73,343-348

Goodman,H.M.,Knobil,E. 1961
Some endocrine factors in regulation of fatty acid metabolization during fasting
Am.J.Physiol.,201,1-3

Goodridge,A.G. 1968
Lipolysis in vitro in adipose tissue from embryonic and growing chicks
Am.J.Physiol.,214,902-907

Grande,F. 1968
Effect of glucagon on plasma FFA and blood sugar in birds
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,128,432-536

--------,Prigge,W.F. 1970
Glucagon infusion,plasma FFA and triglycerides, blood sugar,and liver lipids in birds
Am.J.Physiol.,218(5),1406-1411

Greenmann,D.L.,Zarrow,M.X. 1961
Steroids and carbohydrate metabolism in the domestic bird
Proc.of Soc.Exp.Biol.Med.,106,459-462

Hazelwood,R.L.,Lorenz,F.W. 1959
Effects of fasting and insulin on carbohydrate metabolism of the domestic fowl
Am.J.Physiol.,197,47-51

Heald,P.J.,Rookledge,K.A. 1963
Lipid metabolism and the laying hen.I.Plasma FFA and the onset of laying
Biochim.Biophys.Acta,70,381-388

---------,Rookledge,K.A. 1964
Effect of gonadal hormones,gonadotrophins and thyroxine on plasma free fatty acids in the domestic fowl
J.Endocr.,30,115-130

---------,Mc.Lachlan,P.M.,Rookledge,K.A. 1965
The effects of insulin,glucagon and ACTH on the plasma glucose and free fatty acids of the domestic fowl
J.Enocrinol.,33,83-95

Homma,K.,Sato,K. 1960
On the determination of uric acid in the chicken plasma,excreta and viscera
Jap.J.Vet.Sci.,22,363-368

Ingle,D.J. 1949
Some studies on the role of the adrenal cortex in organic metabolism
Ann.NY.Acad.Sci.,50,576-595

Jaussi,A.W.,Newcomer,W.S.,Thayer,R.H. 1962
Hyperlipemic effect of ACTH injektions in the chicken
Poult.Sci.,41,528-532

Junkmann,K. 1961
Pharmacologie der Glucocorticoide
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path.
Pharmac.241,Seite:64

Kompiang,I.P.,Gibson,W.R. 1973
Effect of hypophysektomie on lipogenesis and glycogenesis in cockerels
Am.J.Physiol.,224,362

Kondics,L. 1965
Die Wirkung von ACTH und Prednisolon auf die funktionale Zonation der Nebenniere bei der Taube
Acta Morph.,65 ,338

Krakoff,I.H.,Karnofsky,D.A. 1958
Inhibition of uric acid biosynthesis in birds by o-diazo-acetyl-L-serine(azaserine) and 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON)
Am.J.Physiol.,195,244-250

Kröner,H.,Staib,W. 1967
Zum Wirkungsmechanismus der Nebennieren-rindenhormone
Hippokrates,38,709-714

Kudzia,J.J. 1953
Investigations concerning the effects of cortisone in the domestic fowl
Poult.Sci.,32,476-481

Kuschinsky,G.,Lüllmann,H. 1972
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie,5.Auflage
Georg Thieme Verlag,Stuttgart,Seite:206-207

Kvam,D.C.,Schmidt,I.G.,Riggilo,D.A.,
Gallo,D.G. 1964
Colorimetric microdetermination of plasma free fatty acids
J.Pharmac.Sci.,53,988-989

Langslow,D.R.,Hales,C.N. 1969
Lipolysis in chicken adipose tissue in vitro
J.Endocrinol.,43,205-294

----------,Butler,E.J.,Hales,C.N.,
Pearson,A.W. 1970
The response of plasma insulin,glucose and non-esterified fatty acids to various hormones, nutrients and drugs in the domestic fowl
J.Endocrinol.,46,243-260

Laurell,S. 1967
Colorimetric microdetermination of free fatty acids in plasma
Clin.Chim.Acta,16,57-62

Lepkovsky,S.,Dimick,M.K.,Furuta,F.,Sapir,N.,Park,R.,
Narita,N,,Komatsu,K. 1967
Response of blood glucose and plasma free fatty acids to fasting and to injektion of insulin and testosterone in chickens
Endocrinol.,81,1001-1006

Leveille,G.A.,Ramsos,D.R.,Yeh,Y.Y,O'Hea,E.K. 1975
Lipid biosynthesis in the chick,a consideration of site of synthesis,influence of diet and possible regulatory mechanisms
Poult.Sci.,54,1075-1093

Levine,R.,Wolfson,W.Q.,Lenel,R. 1947
Concentration and transport of true urate in the plasma of the azotemic chicken
Am.J.Physiol.,151,186-191

Lietsch,C.D. 1963
Enzymatische Blutzuckerbestimmung bei Hühnern
Vet.Diss.Hannover

Lorenz,F.W. 1938
The influence of age,sex,and ovarian activity on the blood lipids of the domestic fowl
J.Biol.Chem.,122,619-633

Makman,M.H.,Nakgagawa,S.,White,A. 1967
Studies of the mode of action of adrenal steroids on lymphocytes
Rec.Progr.Hormone Res.,23,195-219

Mangnall,D.,Bartley,W. 1973
The effect of cortisol on post embryonic developmental changes in chick liver metabolism
Comp.Biochem.and Physiol.,44,69-88

Munck,A.,Koritz,S.B. 1962
Studies on the mode of action of glucocorticoids in rats
Biochim.Biophys.Acta,57,310-317

Nagra,C.L.,Meyer,R.K. 1963
Influence of corticosterone on the metabolism of palmitate and glucose in cockerels
Gen.and Comp.Endocr.,3,131-138

---------,Meyer,R.K. 1965
Effect of corticosterone on lipids in hypophysektomized male chickens
Endocrinol.,77,221-222

Nir,I.,Levy,V. 1973
Response of blood plasma glucose,free fatty acids triglycerides,insulin and food intake to bovine insulin in geese and cockerels
Poult.Sci.,52,886-892

------,Yam,D.,Perek,M. 1975
Effects of stress on the corticosterone content of the blood plasma and the adrenal gland of intakt and bursectomied Gallus Domesticus
Poult.Sci.,54,2101-2110

O'Hea,E.K.,Leveille,G.A. 1969a
Lipid biosynthesis and transport in the domestic chick (gallus domesticus)
Comp.Biochem.Physiol.,30,149-159
zitiert nach Leveille

Okumura,J.,Tasaki,I. 1969
Effect of fasting,refeeding,and dietary protein level on uric acid and ammonia content of blood,liver and kidney in chickens
J.Nutr.,97,316-320

Peter,V.,Lepkovsky,S. 1971
Effect of insulin injection upon plasma free fatty acids (FFA)and lipolysis of adipose tissue of white leghorn hens
Poult.Sci.,50,1181-1184

Praetorius,E.,Poulson,H. 1953
Scand.J.Clin.and Lab.Invest.,5,273
zitiert nach Dubbs

Pschyrembel,W. 1975
Klinisches Wörterbuch,252.Auflage
Walter de Gruyter Verlag,Berlin,New York,
Seite:158

Resko,J.A.,Norton,H.W.,Nalbandov,A.V. 1964
Endocrine control of the adrenal in chickens
Endocrinol.,75,192

Riddle,O. 1937
Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative
Biol.,5,362
zitiert nach Brown 1958

Saleh,S.Y.,Jaksch,W. 1977
The effect of stress factors on blood leuco-
cytic count,glucose and corticoids in chickens
Zbl.Vet.Med.A.,24,220-228

Salem,M.H.R.,Norton,H.W.,Nalbandov,A.V. 1970a
A study of ACTH and CRF in chickens
Gen.Comp.Endocrinol.,14,270
zitiert nach Sturkie 1978

----------,Norton,H.W.,Nalbandov,A.V. 1970b
The role of vasotocin and of CRF in ACTH
release in the chicken
Gen.Comp.Endocrinol.,14,281
zitiert nach Sturkie 1978

Sandor,T. 1972
Corticosteroids in amphibia,reptilia and aves.
In "Steroids in Nonmammalian Vertebrates"
(D,R.Idler,Ed.)New York:Academic Press,
Seite:253,zitiert nach Sturkie 1978

Schükro,J. 1974
Einfluß von ACTH-Gaben und experimentellen Streß-Situationen auf das Weiße Blutbild und die Serum-Glucose des Haushuhnes
Vet.Diss.,Wien

Schwarz,R.,Harmeyer,J.,Ueberschär,S.,Bollmann,V.
Gabrysch,K. 1966
Nebenniere,Bau und Funktion
D.T.W.73.Jahrg.,14/15,1-27

Shafir,E.,Sussman,K.E.,Steinberg,D. 1960
Role of the pituitary and the adrenal in the mobilization of free fatty acids and lipoproteins
J.Lipid.Res.,1,459-465

Shannon,J.A. 1938b
The excretion of uric acid by the chicken
J.Cell.Comp.Physiol.,11,135

Siegel,H.S. 1971
Adrenals,stress and the environment
Worlds Poult.Sci.J.,27,327-349

----------,Beane,W.L. 1961
Time responses to single intramuscular doses of ACTH in chickens
Poult.Sci.,40,216-219

----------,Siegel,P.B. 1966
Genetic variation in responses to repeated administration of ACTH and hydrocortisone in immature chickens
Poult.Sci.,45,901-912

Silber,R.H.,Porter,C.C. 1953
Nitrogen balance,liver protein repletion and body composition of cortisone treated rats
Endocrinol.,52,518-525

Siller,W.G. 1959
Avian nephritis and visceral gout
Labor.Invest.,8,1319-1357

Slesinger,L. 1969
Der Einfluß von Hydrocortison auf die Glucose-konzentration im Blutplasma der Hühner
Wiener Tierärztl.Monatsschr.,5,193-194

Smith,C.J.V. 1972
Blood glucose levels in young chickens.The influence of light regimes.
Poult.Sci.,51,268-273

Spain,D.M. 1975
Corticoids,inflammation,and connective tissue
In:Handbook of Physiology Bd.VI,Waverly Press, Baltimore,Seite: 263-270

Stammler,J. 1952
Effects of adrenal steroid compound F in depankreatized,cholesterol fed cockerels
Fed.Proc.,11,153

----------,Pick,R. 1950
Marked acute hyperglycemic response of depankreatized chicks to adrenal cortical extract (ACE)
Proc.Soc.Exp.Biol.und Med.,75,803-805

----------,Pick,R.,Katz,L.N. 1951
Effects of corticoids and ACTH on fluid exchange blood pressure,glycemia,cholesterolemia and atherogenesis in chicks
Fed.Proc.,10,131

----------,Pick,R.,Katz,L,N. 1954
Effects of cortisone,hydrocortisone and corticotropin on lipämie,glycämie and atherogenesis in cholesterol-fed chicks
Circulation,10, 237

Steele,R. 1975
Influences of corticosteroids on protein and carbonydrate metabolism
In:Handbook of Physiology,Bd.VI,Waverly Press, Baltimore,Seite:135-167

Stoewsand,G.S.,Scott,M.L. 1960
An interrelationship between vitamin A requirement and protein level in the chick diet
Poult.Sci.,39,1297-1298

Sturkie,P.D. 1961
The effects of age and reproduktive state on plasma uric acid levels in chickens
Poult.Sci.,40,1650-1652

----------, 1965
"Avian Physiology",2.Auflage,
Ithaka,N.Y.Cornell University Press,Seite:41-57

----------, 1978
"Avian Physiology",3.Auflage,
Ithaka,N.Y.Cornell University Press
Seite:211-217,223-229,243-245,256-259,270-272

Sykes,A.H. 1960a
The renal clearance of uric acid and p-amino hippurate in the fowl
Res.Vet.Sci.,1,308-314

Tapper,D.V.,Kare,M.R. 1956
Distribution of glucose in blood of the chicken
Proc.of Soc.Exp.Biol.und Med.,92,120-122

---------,Kare,M.R. 1960
Blood glucose distribution in the domestic fowl
Proc.Soc.Exp.Biol.und Med.,103,789-790

Tarrant,M.E.,Tompson,R.H.,Wright,P.H. 1962
Some aspects of lipid metabolism in rats, treated with anti-insulin serum
Biochem.J.,84,6-10

Taylor,A.A. 1970
Adrenal steroid sekretion and a renal pressor system in the chicken (Gallus Domesticus)
Gen.Comp.Endocr.,14,321-333

Träger,L. 1977
Steroidhormone,Biosynthese,Stoffwechsel,Wirkung
Springer Verlag,Berlin,Heidelberg,New York
Seite: 47-53,141-151

Trout,D.L.,Estes,E.M,Friedbert,S.J. 1960
Titration of free fatty acids of plasma: a study of current methods and a new modification
J.Lipid.Res.1,199-202

Urist,M.R.,Deutsch,N.M. 1960
The influence of ACTH upon avian species and osteoporosis
Proc.Soc.Exp.Biol.und Med.,104,35-39

----------, 1960
Effects of cortisone upon blood,adrenal cortex gonads and the development of osteoporosis in birds
Endocrinol.,66,805-818

Wagner,W.D.,Peterson,R.A.,Cenedella,R.J. 1971
The effects of cold and prostaglandin E on lipid mobilization in the chicken
Can.J.Physiol.Pharmacol.,49,394-398

White,A. 1949
Integration of the effects of adrenal cortical thyroid,and growth hormones in fasting metabolism
Rec.Progr.Hormone Res.,4,153-181

Lebenslauf

Als Tochter des Rechtsanwaltes Dr. Georg Heilmeier und seiner Ehefrau Dr. Ingeborg, geborene Larisch, wurde ich am 25.2.1952 in München geboren.
Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Hauptschule in Hechendorf am Pilsensee. Anschließend trat ich in das Neusprachliche Gymnasium Tutzing ein. Dort legte ich 1971 die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Tiermedizin. Im Mai 1977 legte ich die Tierärztliche Prüfung ab; die Approbation erfolgte im Juni 1977.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. I. Gylstorff für die Überlassung des Themas sowie für die Arbeitsmöglichkeiten an ihrem Institut. Für die freundliche Unterstützung danke ich allen Institutsangehörigen, insbesondere meiner Kommilitonin Frl. Dorette von Wedemeier für ihre Hilfe bei der Entnahme der Blutproben.

Herrn Prof. Dr. Osterkorn vom Institut für Tierzucht der tiermedizinischen Fakultät München danke ich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.